

# DESENVOLUPAMENT HISTÒRIC DEL CONCEPTE D'ANTIBIÒTIC

pel professor doctor RAMON PARÉS i FARRÀS

Catedràtic de Microbiologia de la Facultat de Ciències  
de la Universitat de Barcelona

Pot ésser bo de reconsiderar que el concepte d'antibiòtic brolla com una simple hipòtesi particular per a explicar alguns fenòmens d'antagonisme entre microorganismes. El coneixement d'aquests antagonismes és relativament vell. El mateix PASTEUR, l'any 1877, ja assenyalà que alguns microorganismes procedents de l'aire poden aturar el creixement del bacil del carboncle. S'ha fet també esment que TYNDALL, l'any 1881, havia observat que alguns cultius tèrbols de bacteries es tornaven clars si creixia algun fong sobre llur superfície, de manera que l'aclariment tenia lloc de forma progressiva cap a l'interior. És cert que té raó qui, després d'això, se sorprèn que fessin falta encara més de cinquanta anys per a capir la gran importància terapèutica dels antibiòtics.

VUILLEMIN fou probablement el primer a inquietar-se vivament pel fet que alguns microorganismes no poden créixer plegats, ja que un d'ells destrueix la vida de l'altre, i anomenà «*anthibiotic*» una hipotètica substància activa mitjançant la qual actua el microorganisme dominant. Deu anys més tard, WARD torna a referir-se a l'antagonisme microbià, i utilitza el mot *antibiòtic* en el mateix sentit que VUILLEMIN.

En realitat, cap d'aquests autors no dona una prova convincent de l'existència de l'antibiòtic com a substància produïda pel microorganisme dominant, capaç d'actuar sobre el microorganisme inhibít, lluny del seu lloc d'origen. Probablement són els experiments de FROST, publicats l'any 1904, el primer pas en ferm en aquest sentit; aquest autor provà que l'antagonisme que presentaven algunes bacteries del sòl no identificades amb el creixement de *Salmonella typhosa* i *Escherichia coli*, era degut a substàncies difusibles segregades a l'exterior. La inhibició del

creixement té lloc posant les bactèries sensibles en cultiu dins un sac de colodió, el qual es deixa submergit dins el cultiu de la bactèria amb propietats antagonitzadores.

Ha estat dit que PASTEUR havia suggerit la possibilitat de combatre uns microorganismes amb altres microorganismes. Aquest concepte donà lloc de seguida a dues possibles direccions terapèutiques: 1) utilització de microorganismes antagonitzadors, i 2) utilització de la substància anti-biòtica aïllada. Dins la primera cal posar els treballs de METCHNIKOV, el qual l'any 1889 assajà la utilització de lactobacils en el tractament de la disenteria. Dins la segona, els treballs fets per EMMERICH i LOW a la Universitat de Munic, l'any 1901, els quals treballs portaren al descobriment de la piocianasa, pigment fenacínic produït pel bacil piocíanic (*Pseudomonas aeruginosa*), amb forta acció germicida damunt el bacil del carboncle i d'altres bactèries. L'esmentat autor arribà fins i tot a posar en evidència l'eficàcia preventiva i curativa de la piocianasa en animals d'experimentació.

En relació amb el fenomen del mateix antagonisme microbià, cal assenyalar que és d'un tipus molt més general que el de la producció d'antibiòtics. La hipòtesi de l'antibiòtic només és satisfactòria en alguns casos concrets d'antagonisme. D'ençà del treball abans alludit fins avui, els biòlegs han après a diferenciar dins el marc de l'antagonisme microbià allò que és competència d'allò que és antibiosi. És molt difícil que dues soques bacterianes qualssevol estiguin igualment adaptades a un determinat medi ambient. Però encara que hi estiguessin, com que llur desenvolupament el modifica, aviat s'arriba a una situació en la qual una soca o altra es multiplica més ràpidament. És obvi que de cara al que ara ens preocupa podem ben bé deixar córrer alguns exemples coneguts de poblacions microbianes en equilibri dinàmic, com és el cas del rumen, les quals s'escapen de la referida situació. El fet és que la competència determina un predomini d'una forma sobre l'altra, predomini progressiu i que gairebé mai no porta a l'extinció de la forma menys adaptada. En l'antibiosi, aquest predomini és aconseguit sobtadament i absolutament. L'antibiosi pot ésser produïda per diverses causes: 1) per canvis de pH, de pressió osmòtica, de capilaritat, de potencials d'òxido-reducció; 2) per exhauriment de l'oxigen, de l'anhidrid carbònic, d'una font particular de carboni, d'energia o de nitrogen, d'un factor de creixement; 3) com a conseqüència de l'acumulament de productes finals del catabolisme, els quals esdevenen tòxics; i, finalment, 4) com a resultat de la biosíntesi d'una substància específicament tòxica, és a dir, d'un antibiòtic. La diferència entre els dos darrers mecanismes radica en la natura química de la substància produïda, aparentment resultant d'una biosíntesi i no com a producte final d'algun procés catabòlic. També, pel fet d'ésser activa a con-

centracions molt petites. La hipòtesi de l'antibiòtic com a causa i explicació d'alguns fenòmens d'antibiosi, ha tingut l'adient confirmació en l'aïllament del producte, en la seva identificació química i amb la verificació de l'activitat *in vitro*.

WAKSMAN, una de les més grans autoritats en aquest camp, defineix l'antibiòtic com una substància química específica produïda per un microorganisme determinat, capaç, en solució diluïda, d'inhibir el creixement o àdhuc de destruir bacteries o altres microorganismes. Altres autors han cregut després que era bo d'estendre el concepte a tots els productes d'acció semblant produïts per altres éssers vius. En els darrers anys ha estat aplicat aquest terme també per a designar substàncies produïdes de forma paral·lela i d'acció antivírica i antitumoral. Deixem ara si aquesta última acceptió és o no és gaire legítima.

La primera recerca sistemàtica sobre antibiòtics és probablement la duta a terme per GRAFIA i DATH, l'any 1924. Conduï al descobriment de l'actinomicetina, producte segregat al medi ambient per alguns actinomicets, grups de bacteries que anys després arribarien a ésser la font principal dels antibiòtics d'interès terapèutic.

Hom sol buscar les arrels de l'espectacular desenvolupament dels antibiòtics després de la Segona Gran Guerra Mundial, en l'interès suscitat a l'entorn d'aquest camp pels treballs de FLEMING i també per DUBOS. Hom sap que FLEMING descobrí, potser fortuïtament, un antibiòtic —la penicil·lina— produït per *Penicillium notatum*, l'any 1929. Molts també que DUBOS, deu anys després, aïllava d'una soca de *Bacillus brevis* la gramicidina i la tirocidina. Però de segur que són ja molts menys els qui recorden que l'estudi decisiu de les possibilitats terapèutiques dels antibiòtics és degut als treballs realitzats a Oxford, cap a l'any 1940, per un grup d'investigadors encapçalat per FLOREY i CHAIN. FLOREY i HEATLEY, l'any 1941, traspassaren al grup del Departament d'Agricultura de Peoria, a Illinois (USA), l'estudi del problema de la producció de penicil·lina a gran escala. Hi foren empreses en aquest sentit investigacions que comprenien prospeccions de noves soques productores, millores per a obtenció de mutands, i augment del rendiment del procés de producció. RAPER i THOM introdueixen així una soca de *Penicillium chrysogenum*, molt més eficaç que *P. notatum*. S'obtenen mutands per irradiacions que permeten d'arribar a una producció sobre pes de miceli 500 vegades superior a la de la soca original trobada per FLEMING. Un altre gran pas és donat per la introducció del cultiu submergit. Tots aquests avenços, fruits de l'esforç coordinat de microbiòlegs, genetistes, bioquímics i enginyers, donen, en molt poc temps, resultats espectaculars: 1) pot ésser utilitzada la penicil·lina a un preu de cost que està per sota del corresponent al seu embalatge. 2) són mobilitzats grans mitjans per a trobar nous antibiòtics.

i g) tenen lloc progressos fonamentals en el camp de l'enginyeria bioquímica, els quals trasbalsen totes les indústries microbiològiques.

Però tornem una mica enrera. Pels volts del 1930, SELMAN A. WAKSMAN, professor a la Universitat de Rudgers, a New Jersey, efectua un important estudi sobre actinomicets, bacteries molt abundants al sòl, molt poc estudiades fins aleshores. WAKSMAN notà que és corrent en aquest tipus de microorganismes la capacitat d'antagonitzar el creixement d'altres. Més tard, explora sistemàticament la producció de substàncies antibiòtiques en unes deu mil soques diferents d'actinomicets. L'any 1944 són donades a conèixer les noves substàncies trobades, entre les quals sobresurt de seguida l'estreptomicina, produïda per una soca de *Streptomyces griseus*. L'estreptomicina és el segon antibiòtic que serà produït a escala industrial, i juntament amb la penicil·lina, el cloramfenicol i les tetraciclins, un dels de major importància econòmica encara avui.

Entre 1940 i 1950 esclata el gran «boom» dels antibiòtics. En començar la dècada dels 50, la producció mundial d'antibiòtics arriba a les mil tones anuals, i el seu import és superior a la meitat de tota la resta dels medicaments. De 1950 a 1960 són descrits centenars de nous antibiòtics; cap, però, no arriba a tenir la importància dels que ja havien estat introduïts. Cal, amb tot, assenyalar la collita d'antibiòtics d'acció antifúngica com un fet destacat. Tenint en compte que el treball esmerçat és molt gran —fabulós si el comparem amb el corresponent a la dècada anterior—, alguns especialistes s'inclinen a pensar que el més útil en aquest terreny és ja dins el sac i que només resten escorrialles d'interès menor. Del 1960 ençà hem notat certament alguna minva en el nombre i l'extensió dels programes de recerca de nous antibiòtics. Aquests programes són duts a terme fonamentalment a compte de grans companyies, i els financers han començat a sospitar que fan una mala inversió. La «fisonomia» actual és més aviat la d'una lluita aferrissada per guanyar o mantenir els mercats. FLEMING no volgué patentar el seu descobriment de la penicil·lina: després de 38 anys, la tresoreria britànica considera melangiosament allò que hauria guanyat en concepte de patent, i a tot arreu fan el seu curs centenars de plets sobre patents d'antibiòtics.

La capacitat de produir antibiòtics no se'ns mostra igualment distribuïda entre tots els microorganismes. Crida l'atenció el fet que es doni en grups singularment adaptats a la vida terrestre: fongs, actinomicets i bacils esporuladors. Aquesta correlació fa pensar que la producció d'antibiòtics és també una propietat adaptativa, conclusió que, en canvi, no lliga gens amb el fet que els concrets organismes productors corresponen a soques particulars més que a tots els membres d'una espècie o d'una categoria taxonòmica superior. WAKSMAN, el qual té una autoritat indiscutible per a fer-ho, ha afirmat que l'antibiòtic és un artefacte d'unes condi-

cions particulars de cultiu que només trobem en el laboratori. No obstant això, la biosíntesi d'un antibiòtic pot ésser suprimida per mutació, i els estudis genètics semblen posar fora de dubte que és el resultat d'una via metabòlica particular, amb diverses etapes, dependent, per tant, d'una sèrie de gens. Això pot també expressar-se dient que l'ADN de la soca productora té una informació genètica ben definida en relació amb la síntesi de l'antibiòtic, la qual informació no es pot adquirir més que per una successió seqüencial de fenòmens de mutació i de selecció. Són coherents amb aquesta interpretació els fets que: 1) allí on ha estat possible d'obtenir per síntesi química anàlegs d'un antibiòtic, com en el cas del cloramfenicol o de la protoanemonina, s'ha comprovat que l'antibiòtic és l'estructura més activa; i, 2) el mateix antibiòtic pot ésser produït per microorganismes taxonòmicament molt allunyats.

BRIAN, l'any 1958, tirà endavant una recerca sistemàtica d'antibiòtics al sòl, i obtingué uns resultats totalment negatius. Més tard pogué comprovar que si afegia matèria orgànica al cultiu podia després detectar fàcilment la presència d'antibiòtics. Una altra experiència fonamental ha estat la de repoblar terres esterilitzades adés amb soques d'actinomicets productors d'antibiòtics, adés amb mutands no productors. La flora final en equilibri resulta ben diferent en un cas i en l'altre. Hom ha pogut provar que una petita concentració d'antibiòtics és sempre present en el sòl, bé que fixada per absorció, no rendable i, en conseqüència, tan eficaç com difícil de posar de manifest.

En els últims anys, WAIN a Anglaterra, BEXTER a USA i KRASSILNIKOV a l'URSS, ens han donat proves convincentes que la producció d'antibiòtics és una propietat adaptativa però no per a l'organisme productor, sinó per a l'associació o ecosistema a què pertany. En resum: una micorriza o un actinomicet de la rizosfera, productors d'antibiòtics, s'estabilitzen, perquè si fossin eliminats, les arrels serien envaïdes per paràsits; quan la terra rep una aportació de matèria orgànica, el microorganisme invasor produiria un desequilibri irreversible del sistema edàfic, si no fos per l'augment de la concentració d'antibiòtics que aleshores té lloc; aquests antibiòtics són ineficaços contra els membres de l'*hàbitat*.

És ben patent que en els últims quinze anys s'han desenvolupat diversos nous camps de recerca científica bàsica com a conseqüència del gran impacte de la introducció dels antibiòtics: 1) Estructura química dels antibiòtics. 2) Manera d'actuar cada un d'ells. 3) Mecanismes de resistència. 4) Síntesi química d'antibiòtics i d'isòlegs. 5) Efectes sobre la nutrició animal.

Estrafent una mica la repetida sentència de PASTEUR, podria posar terme a aquesta ponència tot dient que la història de l'antibiòtic és un bon exemple de com el progrés científic posa contínuament imatges verges i insospitades al davant dels nostres ulls.