

DE LA SULFAMIDA A L'ANTIBIÒTIC

pel doctor J. ORIOL i ANGUERA

Membre de la Societat Catalana de Biologia

No sé si el títol correspon al que diré. De fet, pretenc d'explicar els conceptes de bacteriostasi i d'antibiosi. Perquè, bé que són dues paraules conegudes des de fa més de mig segle, han esdevingut populars des de fa només uns trenta anys, ja que el mot bacteriostasi es difongué a partir de l'ús de les sulfamides, i la veu antibiosi, a partir del de l'estreptomicina.

No és pas que abans hom no tingués idees clares en relació amb l'estatisme de les bactèries tractades amb agents quimioteràpics, ni tampoc que hom no conegués molts fenòmens en els quals la vida obstaculitza la vida —conceptes que d'una manera literal ens expliquen què volen dir les paraules bacteriostasi i antibiosi—, però fins a les sulfamides i a l'estreptomicina no foren utilitzats els derivats *bacteriostàtic* i *antibiòtic*.

Sense tenir cap intenció de llevar importància a les aportacions de DOMAGK i de FLEMING, si repassem el que fou publicat abans d'aquests personatges, ja deduirem que el camí per a arribar a la plenitud que ara vivim en aquesta branca de la terapèutica era assenyalat d'una manera clara des de feia molts anys.

L'any 1871, J. LISTER escriví en el seu llibre *Commonplace Book*: «la presència d'un cultiu de *Penicillium* en un medi on hi ha bactèries, les fa tornar esllanguides, alhora que resten immòbils».

El 1877, PASTEUR observà que en injectar *Bacillus anthracis* juntament amb bactèries aeròbiques, no aconseguia la infecció. Aleshores va dir d'una manera profètica: «Aquest fet, des del punt de vista terapèutic, permet de concebre encoratjadores esperances».

Al final del segle passat, exactament el 1897, DUCHESNE publicà la seva tesi, intitulada «Contribució a l'estudi de la concurrència vital dels microorganismes. Antagonisme entre les floridures i els microbis». Amb aquesta tesi demostrà que els cultius de *Penicillium glaucum* disminuïen la virulència d'*Escherichia coli*.

Al final del segle passat estava molt en voga aquest concepte d'antibiosi en el servei del doctor Roux, que és on féu la tesi el doctor DUCHESNE, però insisteixo que, si bé tenien clar el criteri d'antibiosi, no parlaven encara d'antibiòtics. El mot no s'introduí fins que WAKSMAN descobrí l'estreptomicina.

De moment, sembla senzill poder catalogar les drogues en antibiòtics i bacteriostàtics, però moltes vegades ens trobem que és difícil d'encertar si són una cosa o l'altra. Així, jo he vist que homes de tanta importància com DUBOS, descobridor de la tirotricina, i director d'una de les grans seccions de l'Institut Rockefeller de Nova York, utilitzen molt sovint el mot «antipatògens» per sortir del compromís. I encara és més gran la confusió, perquè molts dels bacteriostàtics i dels antibiòtics, ultra tenir efecte damunt els microorganismes patògens, presenten una acció sobre la flora intestinal no patògena: un altre inconvenient —de vegades és el principal— per a poder utilitzar aquests mots.

Per a tots nosaltres l'era de la sulfamida començà l'any 1935, quan DOMAGK publicà la seva primera comunicació, on donava compte dels resultats obtinguts amb el Prontosil. GERARD DOMAGK, director de l'Institut de Patologia Experimental de la I. G. Farben Industrie, d'Elberfeld, es limità a publicar un treball que titulà modestament «Una contribució a la quimioteràpia de les infeccions bacterianes». Aquest treball sortí el mes de febrer en la «Deutsche Medizinische Wochenschrift», i explicava que el Prontosil era una sulfamido-crisoïdina, la qual protegia les rates contra dosis mortals d'estreptococs, a la vegada que era relativament innòcua per a l'organisme.

Aquests són els coneixements que tothom sap en relació amb la descoberta i el començament d'una etapa tan substancial, sense aturador fins al moment actual, car podem dir que amb les sulfamides començà aquesta meravellosa era durant la qual els metges hem pogut lluitar d'una manera eficient contra moltes malalties infeccioses.

L'any 1908, un químic alemany dedicat a la indústria dels colorants, P. GELMO, trobà i patentà un producte, la sulfanilàmida, que no tenia altre interès per a ell que el purament tècnic d'un colorant més, però amb grans avantatges sobre els altres colorants. Per què era un producte tan avantatjós? Doncs perquè establia una combinació tan sòlida amb les proteïnes de la llana i de la seda, que els teixits resistien els rentats sovintejats i l'acció de la llum solar. La sulfanilàmida fou combinada amb altres cossos químics; d'aquesta manera foren obtinguts molts de derivats.

Aquesta propietat de poder-se combinar tan intensament amb les proteïnes de la llana i de la seda féu pensar als biòlegs que podien utilitzar la sulfanilàmida com a droga d'acció farmacològica. JACOBS, amb HEILDERBERGER primer i WOLLSTEIN després, publicà algun treball que no

era altra cosa que uns assaigs fracassats. Des del 1917 ja no publicà res més. Ens cal comentar les possibles explicacions del seu fracàs. En primer terme cal recordar que les sulfanilamides tenen poca acció «in vitro», i en segon lloc, que associaren a la sulfanilamida un derivat de la quinina.

Si ens situem cinquanta anys enrera, entendrem millor les coses. Aleshores la quinina era emprada en el tractament de les malalties febrils: des de la pulmonia fins al paludisme, amb més o menys èxit, eren combatuts amb aquest fàrmac. És probable que HEILDELBERGER, JACOBS i WOLLSTEIN associessin la quinina a la sulfanilamida, perquè a la sulfanilamida no li van donar altre paper que el de fer la combinació amb les proteïnes de les bacterïes esperant que allò que actuaria com a bactericida seria la quinina. Aquest error ha estat comès altres vegades en farmacologia, i només fa quinze o vint anys que passà una cosa per l'estil amb el Piramidon.

També era utilitzat el Piramidon contra malalties fa trenta anys, però quan hom volgué forçar la dosi a base d'administrar-lo, a més, per via rectal, foren utilitzats diferents solvents per a fer-lo més absorbible i ben tolerat. Una de les substàncies emprades fou una fenilbutazona, la qual realment donà uns resultats de meravella, tant, que algú sospità que no podia ésser la quantitat de Piramidon allò que produïa efectes tan magnífics, i aleshores hom assajà la fenilbutazona sense Piramidon i produí uns efectes molt semblants.

Continuem amb el Prontosil, el qual, com ja he dit, fou anunciat d'una manera tímida l'any 1935, tant, que el 1937 encara dues revistes tan serioses com «The Lancet» i «Journal American Medical Association», en posaven en dubte els resultats, i recomanaven d'esperar el resultat de noves experiències abans de creure en la seva eficàcia. En canvi, els francesos cregueren de seguida en l'efecte del Prontosil. LEVADITI i VAISMAN pogueren obtenir una certa quantitat de Prontosil perquè A. GIRARD trobà la manera de produir-lo, i es posaren a treballar tan aviat com l'obtingueren. Comprovaren que el que havia publicat DOMAGK amb KLARER i MIETZSCH l'any anterior, no solament era veritat, sinó que els seus resultats eren molt més francs dels que havia anunciat DOMAGK. Des d'aquell moment podem dir que, si la descoberta del poder antiinfecció de la sulfamida és obra alemanya, la divulgació i els treballs complementaris són sobretot francesos.

Cal que recordem el matrimoni TREFUEL, amb els col·laboradors NITI i BOVET. Aquests investigadors precisaren que de la molècula del Prontosil, la part sulfamídica i no la crisoïdínica era la que actuava. Això els permeté de poder-se llançar a la producció industrial de sulfamides sense entrebancs de patents, perquè, com ja hem dit, la sulfanilamida era una substància descoberta per GELMO l'any 1908 i, per tant, lliure de tota mena d'impediments, des del punt de vista comercial.

De quina manera hom creia que actuaven les sulfamides? Aviat hom arribà a la conclusió que no eren veritables quimioteràpies, tal com volia PAUL ERLICH; de fet, no mataven els microbis. De moment cregueren que les bactèries morien d'inanició en un medi d'abundància. Les sulfamides impedièn la nutrició de les bactèries, les quals esdevenien incapaces de créixer i de reproduir-se. Aleshores eren víctimes fàcils dels mecanismes defensius de l'organisme, fos a través dels leucòcits, fos per acció dels cossos immunitzants. Les sulfamides no eren bactericides, però sí bacteriostàtiques. Des d'aquest moment es popularitzà el mot.

Hom descriví una multitud de mecanismes per a explicar el fenomen, des del metabolit competitiu amb la imatge del julivert i la cicuta, fins al del pany i la clau. No voldria cansar ningú repetint tot el que donà de si la semblança de la molècula de la fracció de la vitamina B anomenada P.A.B.A., o sigui l'àcid para-amino-salicílic, amb la molècula de la sulfanilàmida, la qual semblança donà lloc a totes aquestes versions explicatives de l'acció sulfamídica.

I si ara passem de les sulfamides als antibiòtics, i sobretot si repassem el que ha estat publicat durant aquests darrers anys, ens trobarem amb la dificultat, en primer lloc, d'entendre el llenguatge que utilitzen els biòlegs que fan estudis a nivell cel·lular, i, més encara, el dels que els fan a nivell molecular. Però no tinc més remei que intentar de donar una versió, la meua, la que he pogut entendre després de moltes lectures. Potser no encertaré a fer una bona síntesi; val a dir, però, que moltes de les coses que ara són publicades, també caldrà repassar-les, perquè potser han estat mal interpretades fins pels mateixos investigadors que les han formulades.

Hem progressat molt en l'estudi dels fracassos dels antibiòtics —cada vegada més intensos, principalment per acció de la resistència—, tant en el coneixement de les bases de genètica que calen per a explicar-los, com en el coneixement del metabolisme bacterià. Sabem de formes microbianes d'estructura incompleta, com les formes L, per exemple. Sabem de formes en descans metabòlic, mentre duren les quals no actuen els antibiòtics. En fi, podem descriure com a formes «persistores» aquestes que no són degudes a un fet genètic, però que també ofereixen resistència als antibiòtics.

Actualment podem classificar els antibiòtics segons llur punt d'actuació: sobre l'ADN, sobre l'ARN missatger, sobre el ribosoma, sobre el transport d'ARN, o sobre la membrana cel·lular. En certs casos, els antibiòtics actuen en més d'un lloc i, a més, poden inhibir o modificar l'acció dels diferents fermentos.

En conjunt, són atacats tres punts de la bactèria: la paret cel·lular, la síntesi de les proteïnes i els àcids nucleics. La penicil·lina, la cefalosporina i la bacitracina, per exemple, actuen damunt la paret cel·lular. Les

tetraciclins i el cloramfenicol, sobre la síntesi proteica. L'actinomicina i l'estreptomina, sobre l'ARN.

Es clar que tot això està en camí, però hom ja publica treballs sobre l'acció antimitòtica d'alguns antibiòtics, i això fa créixer l'esperança que algun dia podrem fer una comunicació ben convincent: «De l'antibiosi a l'antimitosi».

En canvi, d'altra banda, hi ha motius de pessimisme, perquè han estat publicades dades de centres competents en estudis necròpsics sistemàtics, per les quals hom ens diu que les malalties infeccioses tornen a tenir un augment i que la mortalitat en determinats llocs ja torna a acostar-se a les xifres d'abans dels bacteriostàtics i dels antibiòtics.

DISCUSSIÓ

Dr. FRANCESC PRANDI

Felicita el doctor J. ORIOL I ANGUERA per la seva intervenció. Remarca que, efectivament, els derivats de la tiosemicarbazona cada vegada s'utilitzen menys en el tractament de la tuberculosi, però que recentment els ha estat trobada una altra aplicació: la profilaxi de la verola a les regions on encara aquesta malaltia és present en forma epidèmica. La tiosemicarbazona combinada amb la vacunació s'ha mostrat eficaç, però sola també, de manera que és capaç d'evitar la desclosa de la malaltia en els individus contagiats.

Dr. ORIOL i ANGUERA

Sosté que si l'estreptomina i la isoniàcida fossin només drogues bactericides, és a dir, si actuessin com a antibiòtics, seria molt difícil d'explicar un descens espectacular de la febre al cap de pocs dies d'utilitzar aquestes drogues en un malalt agut de tuberculosi.

Fa notar que és ben conegut el fenomen consistent en la reacció intensa d'un organisme que ja està infectat quan li són injectats bacils de Koch morts.

Creu que els antibiòtics poden tenir uns efectes afegits als que es descriuen per llur acció damunt la flora patògena, i troba encertat que els pediatres donin sovint isoniàcida com a anabolitzant.