

Eponímia mèdica catalana. El factor de difusió de Duran Reynals

Elena Guardiola^{1,2}, Josep-Eladi Baños²

¹Unitat d'Informació i Documentació Mèdica. Departament d'Investigació i Desenvolupament. Q. F. Bayer. Barcelona.

²Departament de Farmacologia i de Terapèutica. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Bellaterra.

L'epònim

"Factor de difusió de Duran Reynals. Hialuronidasa. Enzím de la classe de les hidrolases que actua sobre l'àcid hialurònic. Té un paper fisiològicament important en la fertilització; l'esperma en conté una quantitat notable, per la qual cosa la progressió dels espermatozoides pel canal cervical i la penetració dins l'òvul es veuen afavorides. Certs bacteris grampositius patògens produeixen una hialuronidasa extracel·lular que sembla contribuir a la infecció a causa de la capacitat histolítica que presenten envers els teixits de l'hoste¹. També es coneix com a factor de permeabilitat de Duran-Reynals^{2,3}, factor dispersant de Duran-Reynals¹, factor de Duran Reynals, factor T⁴, factor de dispersió i invasina^{1"}.

Francesc Duran i Reynals, l'home

Francesc Duran i Reynals nasqué el 5 de desembre de 1899 a Barcelona. Fill petit de Manuel Duran i Duran, escriptor i il·lustrador, i d'Agnès Reynals i Maillol, va quedar orfe el 1906 i juntament amb els seus quatre germans va quedar a càrrec de tres germanes i una neboda de la mare. Tots els seus germans destacaren dins del noucentisme. Eudald (1891-1917) fou un destacat novel·lista que la mort estroncà prematurament, Raimon (1895-1966) un notable arquitecte, Estanislau (1894-1950) un advocat involucrat a Acció Catalana a qui li fou prohibit l'exercici de l'advocacia durant el franquisme i Manuel (1896-1946) dedicà la seva vida a la indústria privada. Francesc, però, es dedicà a una feina ben diferent: la recerca científica (Figura 1).



FIGURA 1. Quatre dels cinc germans Duran i Reynals: d'esquerra a dreta, Manuel, Raimon, Francesc i Estanislau (reproduït de [9]).

Francesc Duran i Reynals estudià Medicina a Barcelona (1916-1925). Ja des del primer any de carrera sovintejà el Laboratori Microbiològic Municipal, que dirigia Ramon Turró. El 1919 presentà el seu primer treball de recerca a una sessió de la Societat de Biologia de Barcelona^{4,5}, filial de l'Institut d'Estudis Catalans; era un estudi sobre anafilàxia i embaràs en el qual volia demostrar que, un cop les mares induïen als seus nadons la sensibilitat anafilàctica, es produïa una desensibilització de la mare⁶. Els resultats foren publicats, a més, per la *Société de Biologie* de París⁷. Va ser aquest un inici molt brillant de la seva carrera en el món de la recerca. Fins l'any 1925 va dedicar part de la seva tasca investigadora a aquest tema junt amb altres investigadors del Laboratori Municipal (P. Domingo, M. Dalmau i P. González, entre d'altres) i va iniciar ja en aquell període l'estudi dels bacteriòfags.

Durant sis mesos, entre 1922 i 1923, va ésser mobilitzat i va ser enviat com a soldat de sanitat a Melilla per ajudar a la repatriació de presos espanyols després del "desastre d'Annual". Aquesta experiència el marcà tota la vida.

L'any 1925 va obtenir una beca de la *Junta para Ampliación de Estudios* per treballar a l'Institut Pasteur amb els professors A. Besredka i E. Wollman, ambdós d'origen rus, en la valoració de les reaccions orgàniques dels animals sotmesos a la infecció experimental i en tècniques per l'estudi dels bacteriòfags⁸ (poc abans havia estat, molt probablement, el primer a Barcelona a obtenir virus bac-

Correspondència: Dra. Elena Guardiola
Unitat d'Informació i Documentació Mèdica
Departament d'Investigació i Desenvolupament
Q. F. Bayer
Carrer Calàbria, 268
08029 Barcelona
Tel. 93 495 67 24
Fax 93 322 54 13
Adreça electrònica: elena.guardiola.eg@bayer.es

teridòfags). El juny de 1926 Duran escrigué un informe a la *Junta para Ampliación de Estudios*^{4,5} on justificava la necessitat de canviar de lloc i anar a l'Institut Rockefeller de Nova York:

"Investigaciones muy recientes entre las que descuellan en primera línea las realizadas por el profesor Alexis Carrel del Instituto Rockefeller de Nueva York han evidenciado las relaciones insospechadas que el problema del cáncer (en el aspecto novísimo con que a partir de los trabajos de Peyton Rous se le considera) guarda con el problema de la bacteriofagia.

En el resumen crítico de la cuestión publicado en la "Revista Médica de Barcelona" que incluyo procuro establecer de un modo claro las analogías.

Además, desde un mes aproximadamente y para seguir así hasta el final de mi pensión, estudio experimentalmente el sarcoma de Rous en las gallinas colaborando con Mlle Harde, en el Instituto Pasteur, dentro de los medios aquí posibles.

Mi plan es, concretamente, llevar al problema del sarcoma infeccioso todas las cuestiones que un completo estudio del problema del bacteriofago nos ha sugerido" [Informe a la Junta. París, juny de 1926. Reproduït a⁵ pàgines 174 i 175].

Peyton Rous havia descobert el 1910 un sarcoma de les gallines, la transmissibilitat del qual posà en evidència.

Això podia fer suposar que el causant del sarcoma era un virus i donava peu a una teoria infecciosa del càncer.

Per ampliació de la beca es traslladà a l'Institut Rockefeller de Nova York, on va treballar des de 1926 fins al 1938, quan s'integrà a la Universitat de Yale. Els seus treballs sobre la relació entre virus i càncer es multiplicaren i li donaren aviat fama mundial⁹.

El factor de difusió

A Nova York, Duran començà a treballar amb J. B. Murphy amb el sarcoma de les gallines de Rous i el 1927-1928, mentre treballava sobre la receptivitat dels virus en diversos teixits i òrgans, descobrí que l'addició d'extractes testiculars a la solució salina en la qual era en suspensió el material infecciós tenia un efecte espectacular en el poder infecciós dels virus. Així descrigué el mateix Duran aquest descobriment:

"Els factors de difusió foren descoberts el 1928 durant un estudi de l'efecte d'extractes testiculars sobre una infecció vaccínica. La descoberta vingué d'una manera esperada i inesperada al mateix temps, com una resposta experimental a una qüestió formulada¹ sobre la base del principi general de la dependència indispensable dels virus respecte a la vida, i² sobre la base d'estudis previs de bacteriòfags i agents dels sarcomes: com es comportaria un virus típic en contacte amb cèl·lules o extractes de teixits tant susceptibles com refractaris? La inoculació de les barreges de prova contenint productes testiculars revelaren el seu efecte d'augmentar la difusió dels virus"¹⁰, citat a⁵.

No es coneix la data exacta del descobriment del factor (que Duran anomenà factor "T" -testicular- perquè el trobà per primer cop en aquest tipus de teixit); la primera presentació fou al número de juny de 1928 de *Comptes Rendus de la Société de Biologie de Paris*¹¹ (Figura 2). Aquell estiu treballà en aquest mateix tema al Laboratori Municipal de Barcelona amb Jaume Sunyer Pi i, a final d'any, els *Comptes Rendus* publicaren els resultats d'una sèrie de cinc experiments on demostraven que l'extracte testicular injectat

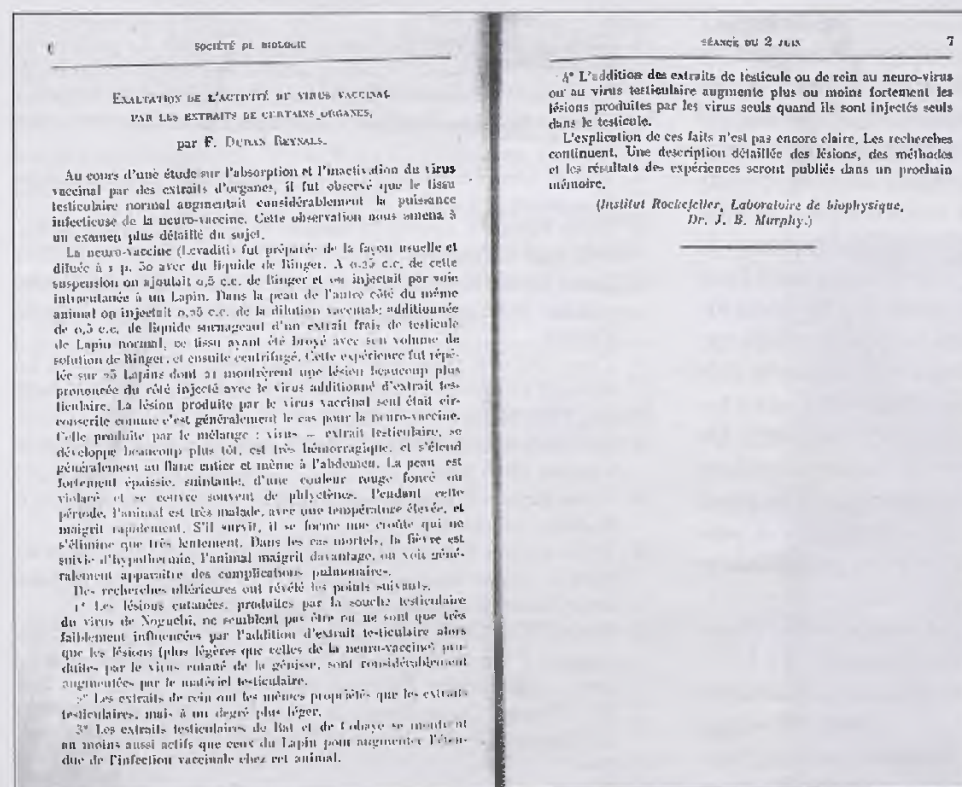


FIGURA 2. Primera publicació, el 2 de juny de 1928, del descobriment del que es coneixeria com a "factor de difusió de Duran Reynals" [11].

amb estafilococs en conills incrementava aparentment sempre el poder infecciós d'aquests microorganismes^{4,5}. Duran estudià l'efecte del factor sobre una gran quantitat de substàncies. Els estudis que dugué a terme amb tinta xinesa li van suggerir un altre efecte del factor T: l'increment de la permeabilitat de les cèl·lules hostes als factors exògens. I el fet de trobar gran quantitat de factor en el teixits neoplàstics li va fer pensar que la seva acció podia aclarir el mecanisme pel qual les cèl·lules canceroses infiltraven els teixits normals. Apuntava també la importància del paper del teixit conjuntiu en aquest procés.

Anys després, Josep Trueta s'interessà pel paper del factor T en un fenomen oposat, la despermeabilització dels teixits davant la invasió bacteriana i E.S. Duthie identificà el factor T (conegut ja com *Reynals factor*) amb l'enzim hialuronidasa. Duran va seguir, a més, estudiant els processos neoplàstics en mamífers ("sarcomes filtrables de les gallines", i sarcomes en gossos i en conills).

El 1932, Duran pensà en tornar a Barcelona. La possibilitat de fundar un institut de recerca biomèdica ("l'Institut Miquel Servet per a l'Estudi del Càncer i d'altres Malalties d'Etiologia Desconeguda"), un projecte ampli i ambiciós, el portà de nou a casa. El problema per obtenir finançament i l'esclat de la guerra civil varen fer que demanés la seva reincorporació a l'Institut Rockefeller i marxà de Barcelona el 27 de setembre de 1936. Des de llavors, va tornar només uns dies l'any 1950, aprofitant un viatge a París. Tres anys abans, el 1947, havia acceptat el nomenament de membre corresponent de l'Institut d'Estudis Catalans⁵.

Als Estats Units continuà realitzant estudis sobre la teoria vírica del càncer: seguia fascinat per la noció del virus latent amb propietats carcinogèniques. La tardor del 1938 Duran s'incorporà al Departament de Bacteriologia de la Universitat de Yale, on va seguir els seus experiments. Durant els anys quaranta desenvolupà una sèrie d'estudis per demostrar l'acció dels virus del sarcoma de les gallines. Els resultats dels seus estudis el portaren l'any 1953 a enunciar una teoria en deu punts de l'etiologia vírica del càncer. Les idees imperants en aquells temps varen originar una hostilitat manifesta contra la teoria vírica entre els científics; tot i això, els articles de Duran foren molt citats durant els anys cinquanta i seixanta. De fet, i com s'ha reconegut àmpliament, les investigacions de Duran Reynals estigueren entre les primeres en posar de manifest, en realitat, l'existència d'oncogens, i el programa de recerca de càncer induït per virus per ell iniciat va demostrar ser altament productiu.

La seva obra va ésser molt extensa i són diversos els estudis biogràfics que sobre ell s'han realitzat^{4,5}. El 1971, amb motiu del Cinquè Congrés de Bioquímica, celebrat a Barcelona, fou editat el llibre *Virus y Càncer. Homenaje a F. Duran Reynals*¹², que conté diversos estudis biogràfics i una àmplia bibliografia de Duran i reproduceix alguns

dels seus articles. Un any abans Josep Pla li havia dedicat un dels capítols de la sèrie *Homenots*¹³. Coincidint amb el centenari del seu naixement, *Annals de Medicina* publicà un article sobre l'actualitat de les seves aportacions a la ciència¹⁴.

El 1957, Francesc Duran i Reynals assistí al congrés d'oncologia que es va celebrar a Chicago, on defensà la seva aportació fonamental sobre l'etiologia viral del càncer. Poc després morí a New Haven. Era el 27 de març de 1958; feia vuit mesos que havia caigut malalt d'un càncer d'intestí prim que poc després metastatitzà al cervell.

La documentació personal d'en Francesc Duran i Reynals, els anomenats "papers Duran", es troba a la Countway Library de la Facultat de Medicina de la Universitat de Harvard. La seva esposa la va cedir a aquesta Universitat, ja que pensava que Yale no havia tractat prou bé el seu marit (T. Glick, comunicació personal, 11 de juliol de 1996). L'any 1996 tota aquesta important documentació esperava encara que algú la catalogués, potser encara avui es troba en la mateixa situació.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Foz i Sala M, Llauredó i Miret E, Ramis i Coris J, coordinadors. Diccionari Enciclopèdic de Medicina. Barcelona: Enciclopèdia Catalana, 2000; 683, 882.
2. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. 27ª ed. Filadèlfia: W.B. Saunders Company, 1988; 514.
3. Stendman's Medical Eponyms. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998; 133.
4. Glick TF, Roca Rosell A. Francesc Duran i Reynals. La projecció internacional de la recerca biomèdica catalana. A: Plana i Castellví JA, director. Ciència i tècnica als països catalans: una aproximació biogràfica. Volum 2. Barcelona: Fundació Catalana per a la Recerca, 1995; 1337-1365.
5. Roca A, Glick TF. Francesc Duran i Reynals (1899-1958). Barcelona: Ajuntament de Barcelona, 1985.
6. Duran Reynals F. Anafilàxia i embaràs. Treballs de la Societat de Biologia 1919; any setè: 107-108.
7. Duran Reynals F. Anaphylaxie et gestation. Comptes Rendus Hebdomadaires de Séances et Mémoires de la Société de Biologie 1919; 82: 830-831.
8. Casas i Duran F. Història del Laboratori Municipal de Barcelona. Introducció a un centenari (1889-1987). Barcelona: Els llibres de la Frontera, 1988; 73-74.
9. Gran Enciclopèdia Catalana. Volum 9. 2ª ed. Barcelona: Enciclopèdia Catalana, 1987; 308.
10. Duran Reynals F. Introduction. Annals of the New York Academy of Sciences 1949-1950; 52: 947.
11. Duran Reynals F. Exaltation de l'activité du virus vaccinal par les extraits de certains organes. Comptes Rendus Hebdomadaires de Séances et Mémoires de la Société de Biologie 1928; 99: 6-7.
12. Stanley WM, Casals J, Oró J, Segura R, editors. Virus y cáncer. Homenaje a F. Duran Reynals. V Congreso Nacional de la Sociedad Española de Bioquímica. Barcelona, 1971.
13. Pla J. Francesc Duran Reynals de la Universitat de Yale (1899-1958). A: Homenots, 2ª sèrie. Volum 16. Barcelona: Ed. Destino, 1970; 175-214.
14. Roca A. Actualitat de les aportacions de Francesc Duran i Reynals (1899-1958). Annals de Medicina 1999; 82: 358-360.