

Microbis per guarir

per RICARD GUERRERO I MERCÈ BERLANGA, amb il·lustració de CARLES PUCHE

Després de la fam, el segon gran enemic de la humanitat han estat les malalties infeccioses. Les ciutats, connectades per un torrent incessant de mercaders, funcionaris i pelegrins, van constituir els fonaments de la civilització, però alhora eren un brou de cultiu ideal per als microbis patògens, el contagi i la mort. Les malalties infeccioses ens han acompanyat al llarg de la nostra història i han tingut efectes decisius en moltes cultures i civilitzacions.

Durant mil·lennis, les malalties havien estat enteses com a malediccions divines, conseqüència directa d'una conducta humana pecaminosa. Ni el senyor feudal, ni el burgès, ni el servent o l'artesà, ni el camperol disposaven de cap protecció davant l'amenaçadora presència del «mal». El 1348, el port de Barcelona va ser el lloc d'entrada a la península Ibèrica de la pesta negra, o pesta bubònica, que es va estendre per tot Europa des de Gènova. La reacció ciutadana immediata va ser organitzar processons per demanar ajuda a Déu i als sants. L'itinerari pretenia posar sota protecció el recinte urbà de Barcelona: partint de la catedral, es passava per Santa Maria del Mar, la plaça del Born i el portal de Sant Daniel, a l'extrem oriental de la ciutat. Un cop allà, i recorrent l'interior del perímetre de la muralla, es passava per Sant Pere de les Puelles fins a Santa Anna (l'actual Portal de l'Àngel), per acabar baixant de nou cap a la catedral. La propagació de la malaltia en anys posteriors es va atribuir als jueus i això va ser una de les excuses per atacar el 1391 el call barceloní amb ferocitat.

En les últimes dècades del segle XX, la incidència i l'impacte de les epidèmies infeccioses s'ha reduït enormement. Aquest «miracle» no és fruit de la intercessió divina sinó dels progressos de la medicina i la sanitat, que ens han proporcionat vacunes i antibiòtics, millores sanitàries en la potabilització de l'aigua i en les condicions higièniques dels hospitals, i mesures estrictes de control en la seguretat alimentària. El 2010, la taxa de mortalitat per malalties infeccioses en els països industrialitzats es va reduir al 3 %.

En la dècada dels quaranta, els antibiòtics es van desenvolupar inicialment per al tractament de malalties infeccioses en persones. En els últims 75 anys, les relacions entre els bacteris i els humans han canviat enormement. Cada vegada que una persona és tractada amb un antibiòtic, la microbiota normal d'aquesta (comensal o simbiòtica) «pateix» els mateixos efectes que el patògen objectiu del tractament. Al mateix temps, hi ha un altre canvi entre els mateixos microbis: s'hi fan resistents. Hi ha casos descrits de resistència a la penicil·lina el

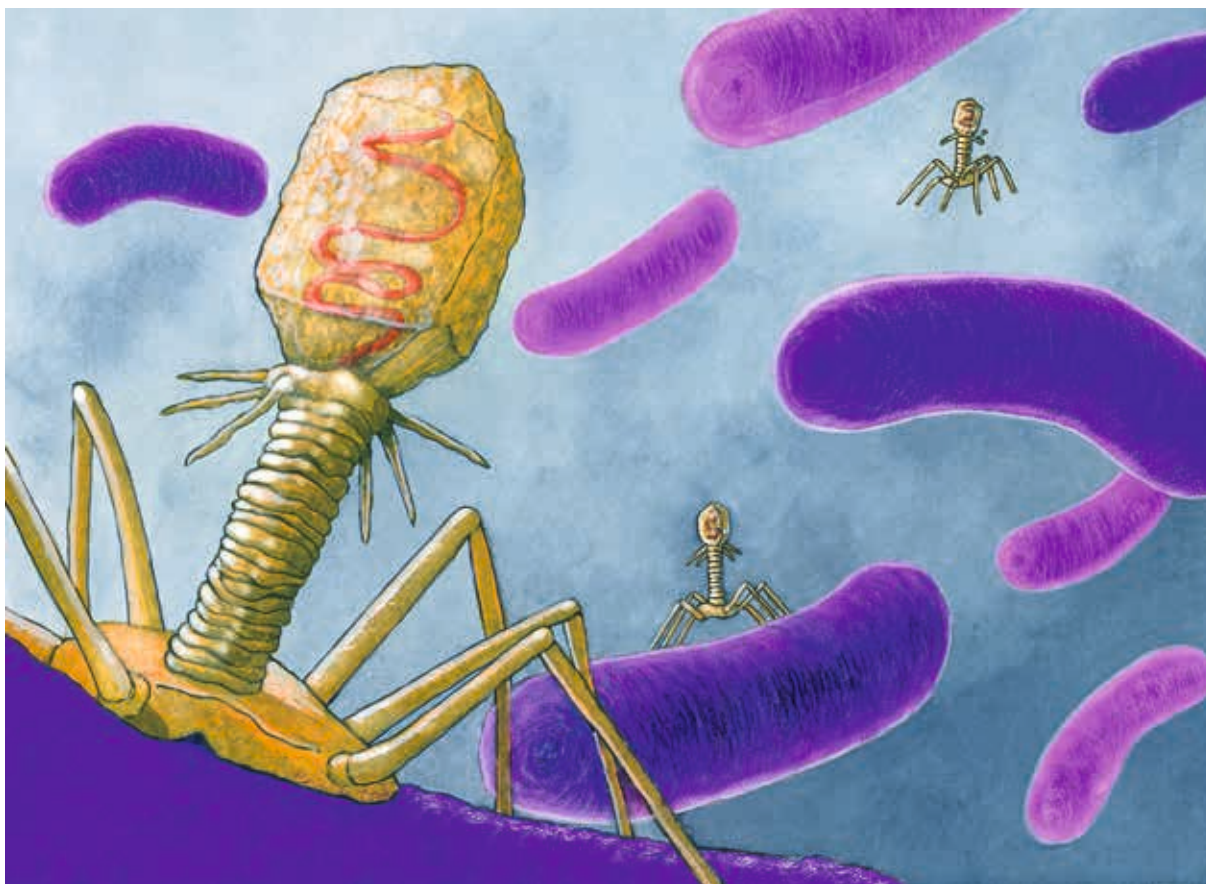
1941 i a l'estreptomocina el 1946, pocs mesos després que començaren a emprar-se.

L'augment dels nivells de resistència dels bacteris als antibiòtics constitueix un dels principals reptes en la medicina actual, de manera que hi ha gran interès per trobar altres agents antibacterians. Els virus bacterians, o bacteriòfags, són una possible alternativa per a combatre alguns bacteris patògens multiresistents. A diferència dels antibiòtics, els bacteriòfags poden multiplicar-se en el lloc de la infecció mentre estigui present el seu bacteri hoste. A més, els bacteriòfags són molt específics i infecten només certes varietats d'una espècie determinada. Aquesta gran especificitat és un avantatge i un inconvenient. Com a avantatge, tenim que un cop es disposa del bacteriòfag aïllat, aquest tindrà un efecte específic sobre el bacteri, sense alterar la microbiota normal. Com a inconvenient, hi ha la necessitat d'identificar de manera precisa el bacteri infectant per tal d'obtenir el bacteriòfag apropiat. La teràpia amb aquests virus bacterians (fagoteràpia), però, ha de superar encara els controls científics, financers i reguladors necessaris perquè es pugui adoptar en la pràctica clínica.

«L'actual desenvolupament dels coneixements microbiològics ens permet avançar que la microbiologia serà una de les principals ciències biomèdiques en els propers anys»

Una altra alternativa en el tractament d'algunes malalties infeccioses seria la utilització de bacteris depredadors d'altres bacteris. Un dels més coneguts és *Bdellovibrio* (etimològicament, «vibrió sangonera»). S'ha suggerit que s'utilitzi en el tractament d'infeccions locals on aquests bacteris depredadors tinguin accés directe als bacteris patògens, com en les infeccions per cremades, la queratitis o la periodontitis.

En el cas del càncer, la resistència a les teràpies químiques convencionals en pacients amb tumors sòlids avançats ha portat a la necessitat de buscar teràpies alternatives amb l'objectiu de trobar un atac efectiu contra les cèl·lules tumorals sense danyar els teixits normals. Ja el 1892, William B. Coley (1862-1936) va preparar una mescla de bacteris morts de *Streptococcus pyogenes* i *Serratia marcescens* («toxines de Coley»), que, en ser



Il·lustració: CARLES PUCHE

inoculada, desencadenava una reacció immunitària amb efectes destructius que conduïa a la regressió de certs tipus de tumors, especialment els d'os i sarcomes de teixits tous. Aquesta pràctica va ser molt criticada per la comunitat mèdica de l'època, i va acabar desapareixent, sobretot pel desenvolupament de la radioteràpia i la quimioteràpia.

No obstant això, ara es comença a reprendre aquesta idea d'utilitzar bacteris –vius, atenuats o modificats genèticament– que poden multiplicar-se de manera selectiva en alguns tumors, tot provocant la inhibició del creixement tumoral. Aquesta capacitat d'atacar teixits tumorals fa que aquests bacteris també puguin ser vectors per a la descàrrega de molècules terapèutiques dins dels tumors. L'estratègia més prometedora és l'ús de bacteris modificats genèticament que expressin un gen terapèutic específic. Però, tot i que s'han observat resultats positius en aquest tipus de teràpia *in vivo* amb animals de laboratori, per a usar-la en el tractament dels càncers humans són necessàries més proves.

Un dels organismes que s'ha convertit en un bon candidat per al tractament contra alguns tumors és *Clostridium novyi*, un bacteri grampositiu anaerobi estricte que forma endòspores. *Clostridium novyi* és un patògen que porta en el seu genoma molts factors de virulència, entre els quals la toxina α . El gen que codifica la toxina α està en un pròfag (un bacteriòfag que s'integra en el cromosoma del bacteri) i, quan

perd aquest pròfag, *C. novyi* té la virulència atenuada. La soca no productora de toxina, *C. novyi* NT, s'ha provat experimentalment com a agent antitumoral en ratolins. Altres bacteris utilitzats com a possibles candidats a teràpia antitumoral són *Salmonella* i *Bifidobacterium*. En el cas de *Salmonella*, se n'ha utilitzat una soca atenuada i que ha estat modificada genèticament, de manera que excreta la proteïna FlaB de la flagel·lina de *Vibrio vulnificus*. La proteïna FlaB causa una potent reacció immunitària en l'hoste. Aquesta soca modificada suprimeix eficaçment el creixement tumoral i la metastasi en models de ratolí i, per tant, perllonga la supervivència dels animals.

De les dues cares que tenen els microorganismes, la favorable (la gran majoria) i la patògena (una minoria), la societat només percep la que produeix destrucció o mort. Gran error. L'actual desenvolupament accelerat dels coneixements microbiològics ens permet avançar que la microbiologia serà una de les principals ciències biomèdiques en els propers anys i que permetrà grans avenços en la salut durant tot el segle que acabem d'iniciar. ☺

Ricard Guerrero. Membre de l'Institut d'Estudis Catalans i director acadèmic de la Barcelona Knowledge Hub de l'Academia Europaea.

Mercè Berlanga. Professora del Departament de Biologia, Sanitat i Ambient, Secció de Microbiologia, Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona.

Carles Puche. Il·lustrador, Barcelona.