

Microbis centenaris (i 2): caragolats i entortolligats

Escrit per

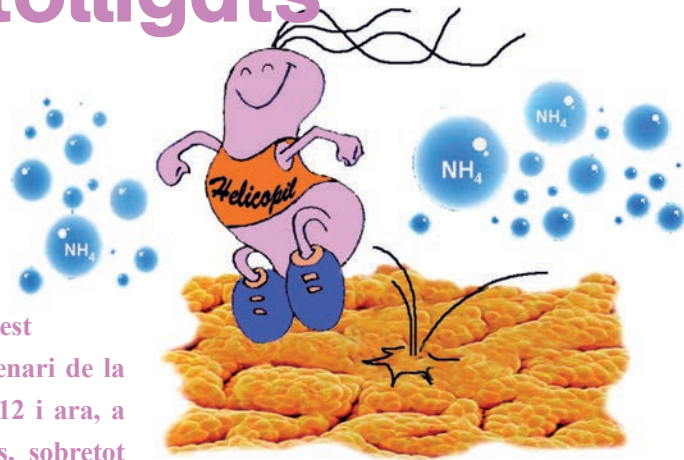
Mercè Berlanga,¹

Ricard Guerrero,²

¹ Departament de Microbiologia i Parasitologia Sanitàries, UB

² Departament de Microbiologia, UB

La publicació d'aquest número d'OMNIS CELLULA (i d'aquest «Racó»), coincideix amb l'acabament de la celebració del Centenari de la Societat Catalana de Biologia. Han passat cent anys des del 1912 i ara, a l'inici del segle XXI, coneixem moltes més malalties infeccioses, sobretot víriques, disposem d'un dels descobriments més importants del segle XX, els antibiòtics, i hem estudiat amb profunditat molts dels mecanismes patogènics. Però no hem guanyat la batalla als microbis. Les infeccions són encara una causa important de mort, i sabem que molts microbis han desenvolupat diversos mecanismes de resistència als antibiòtics. En alguns casos, s'ha descobert que malalties que no es creia que eren produïdes per microbis en realitat també estan causades per un patògen, que pot ser atacat i controlat per antibiòtics específics. Un exemple destacat va ser l'úlcer gastroduodenal, causada per un bacteri (i no per l'estrès o l'herència), el coneixement del qual ha merescut als seus descobridors el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina l'any 2005.



N. dels aut.: Dediquem aquest article al doctor Oriol Casasses (1923-2012), «metge de nens», que tant fruïa llegint els títols d'aquesta secció.

▲ **Figura 1.** *Helicobacter pylori*, que colonitza la mucosa gastrointestinal dels humans, té una característica metabòlica molt especial: produeix una gran quantitat d'ureasa, un enzim que descompon la urea en amoní i CO₂ i eleva a 6 el pH que envolta els bacteris. (Dibuix: Mercè Berlanga.)

Un món en miniatura

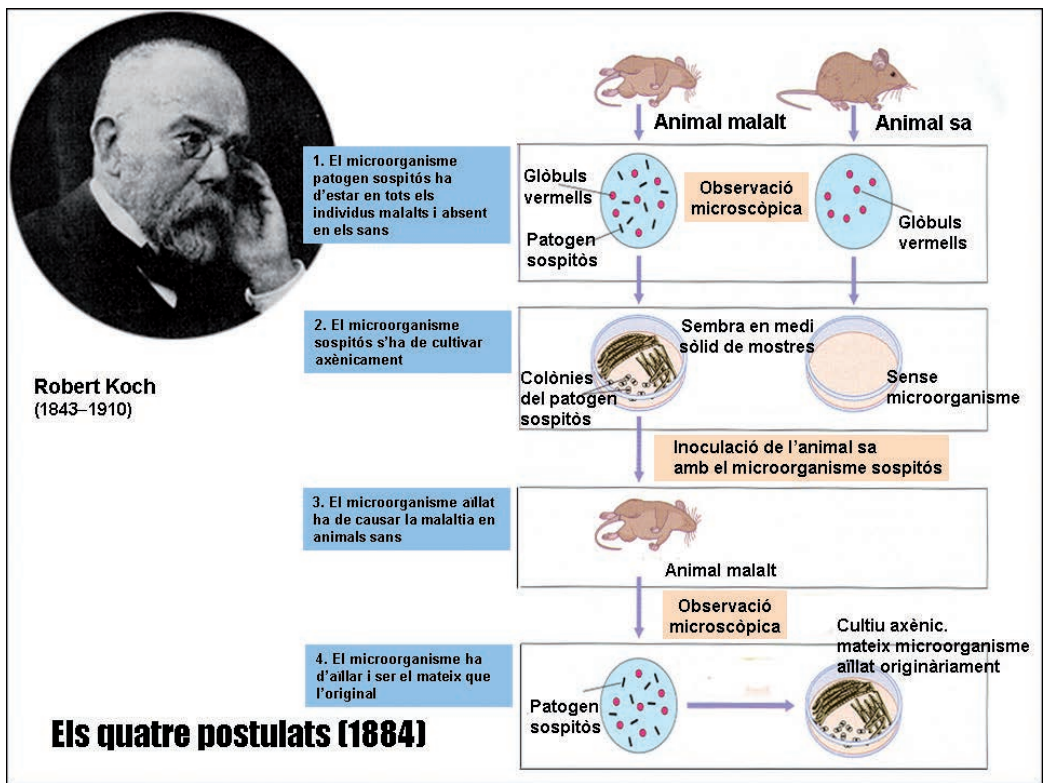
Fins a l'acabament del segle XIX, els científics pensaven que la vida només tenia dos mecanismes per satisfer les seves necessitats energètiques i nutricionals. L'una es basava en la ingesta de nutrients minerals simples i l'energia solar amb alliberament d'oxigen (fotosíntesi aeròbica) i l'altra, en la utilització de nutrients orgànics amb consum d'oxigen en la respiració (heteròtrofs aerobis). No obstant això, una panòpia de conversions químiques d'una diversitat quasi desconcertant sembla satisfer les necessitats metabólicoenergètiques de molts organismes, especialment bacteris i arqueus. La demostració de Louis Pasteur (1822-1895) que alguns microorganismes evitaven l'oxigen i que aquest podria actuar com un verí mortal per a ells, va produir un desafiament seriós per als conceptes establerts de l'època. Encara que el francès Pasteur volia treballar amb cultius axènics (o 'purs'), va ser el seu contrincant, l'alemany Robert Koch (1843-1910), qui va aconseguir cultius amb un sol tipus de bacteri. Tot el coneixement del món microbià (especialment dels bacteris i arqueus), de la seva genètica i de la seva fisiolo-

gia, s'ha basat fins fa poc en el creixement axènic dels microorganismes. I encara continua sent imprescindible per a la microbiologia clínica i d'aliments.

Els postulats de Koch i els de Rivers

Encara que Pasteur va ser el primer que va descobrir l'agent etiològic de diverses malalties infeccioses, va ser Koch qui va proposar els criteris definitius per establir la relació de causalitat entre un determinat microbi i una malaltia concreta. El 1884 va publicar els postulats tal com els coneixem ara. Són quatre (figura 2):

1. El microorganisme causant de la malaltia s'ha de trobar en tots els individus afectats.
2. Aquest microorganisme ha de poder ser aïllat en cultiu axènic.
3. Quan aquest microorganisme s'inocula en un animal d'experimentació, a partir d'un cultiu axènic, s'ha de produir la mateixa malaltia.
4. El microorganisme causant de la malaltia ha de poder ser aïllat de nou a partir de l'animal d'experimentació i ha de poder ser cultivat axènicament.



▲ **Figura 2.** Els postulats de Koch. Conjunt de procediments seriatos per identificar l'agent etiològic responsable d'una malaltia infecciosa. (Basada en *Brock Biology of Microorganisms*.)

Amb el treball sobre la tuberculosi (fet el 1882), Koch discuteix la necessitat d'aïllar el patògen en cultiu axènic i d'induir la malaltia experimentalment en un animal de laboratori com el ratolí. Però amb el còlera (1883) es va enfrontar a un repte: produir la malaltia en un animal experimental. Koch va trobar que totes les persones amb còlera tenien un bacteri molt mòbil en forma de coma (*Vibrio cholerae*), i va aconseguir obtenir-lo en cultiu axènic, però els ratolins inoculats amb el bacteri aïllat no presentaven la malaltia. La dificultat de disposar de models animals adequats ha estat un repte en la recerca mèdica des del temps de Koch. De vegades cal recórrer a les infeccions humanes degudes a accidents al laboratori, com és el cas d'un investigador del laboratori de Koch (Max von Pettenkofer), qui va ingerir accidentalment un cultiu de *V. cholerae* i va manifestar, aleshores sí, la malaltia.

Els postulats de Koch no són l'única via per demostrar l'etiologia d'una malaltia, ja que hi ha malalties de què se sap quin microorganisme les produeix però no compleixen el segon postulat. Per exemple, *Treponema pallidum*, agent causal de la sífilis, no ha pogut ser cultivat *in vitro*. Un cas similar és la lepra, produïda per *Mycobacterium leprae*. Tampoc en els virus es pot aplicar el segon postulat, ja que només es poden multiplicar en cultius bimembres (amb virus i cèl·lules hostes). Per determinar l'agent etiològic d'una

infecció vírica s'utilitzen els postulats del nord-americà Thomas M. Rivers (1868-1962), enunciats el 1932. Són tres: l'agent víric s'ha de trobar als fluids o a les cèl·lules infectades d'un hoste; l'agent víric obtingut a partir d'un hoste infectat ha de causar la malaltia en un altre hoste sa i ha d'induir la síntesi d'anticossos, i els agents vírics aïllats de l'hoste infectat d'aquesta manera han de transmetre la malaltia a un altre hoste.

Vigència dels postulats de Koch: el cas d'*Helicobacter*

Ja abans del 1906, alguns anatomopatòlegs havien observat la presència de bacteris amb forma d'espirls als estòmacs de pacients amb úlceres gàstriques, però les observacions no van rebre gaire atenció principalment perquè aquests bacteris no es podien cultivar. A més, es pensava que l'estómac no podia tenir bacteris a causa del baix pH de l'àcid gàstric (entre 0 i 1). Tradicionalment, les úlceres gastroduodenals eren considerades una conseqüència de l'estrès i d'un excés d'àcid. Aquesta suposició va trobar suport en la disminució del dolor en pacients tractats amb medicines que reduïen l'acidesa gàstrica. En alguns casos semblava que el pacient es guaria, però tornava a aparèixer quan s'interrompia la medicació. Aquestes medicines eren una important font d'ingressos per a les indústries farmacèutiques que les fabricaven, les quals van mostrar poc interès per promoure i acceptar altres alternatives per explicar la malaltia. El cultiu

► **Taula 1.** Paral·lelisme cronològic entre Koch i Warren-Marshall

Koch (Alemanya)		Warren i Marshall (Austràlia)	
1882	Cultiu axènic de <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	1982	Cultiu axènic de <i>Helicobacter pylori</i>
1884	Postulats de Koch	1984	Marshall prova els postulats de Koch amb <i>H. pylori</i> sobre ell mateix
1905	Koch guanya el Premi Nobel en Fisiologia o Medicina	2005	Warren i Marshall guanyen el Premi Nobel en Fisiologia o Medicina

d'un nou microorganisme de la mucosa gàstrica (el bacteri *Helicobacter*) el 1982 per dos metges australians (J. Robin Warren i Barry J. Marshall) va ser el punt de partida d'una nova era en el diagnòstic, el pronòstic i el tractament de la gastritis, l'úlceres, fins i tot, el càncer d'estómac.

El Premi Nobel de Fisiologia o Medicina de l'any 2005 reconeix el treball dels dos metges australians pel descobriment de l'origen infecció de l'úlceres gàstrica (taula 1). Marshall i Warren havien observat sovint bacteris helicoidals en teixits ulcerats i malignes. Van buscar una raó de la presència dels bacteris i van avançar la hipòtesi que era el bacteri i no l'estrès la causa de l'úlceres gàstrica i duodenal, com establia el *dogma* anterior. Per provar aquesta idea, Marshall va ingerir voluntàriament un cultiu axènic del bacteri aïllat d'un pacient malalt amb úlceres i poc després va desenvolupar els símptomes inicials típics de la malaltia. Afortunadament, el tractament amb antibiòtics el va curar. Pràcticament cent anys després de Koch, i seguint la mateixa base conceptual, s'havia arribat a la identificació de l'agent etiològic d'una malaltia (taula 2).

El bacteri aïllat era gramnegatiu, tenia forma espiral, presentava flagels en ambdós pols de la cèl·lula i es va classificar dins el grup dels epsilonproteobacteris. Al principi, es pensava que el nou microorganisme era una nova espècie de *Campylobacter*, però després es va veure que era diferent i se li va donar el nom actual, *Helicobacter pylori*. *H. pylori* és un microorganisme *exigent* (*fastidious*, en anglès) que s'ha de cultivar en un medi ric complementat amb sang, ciclodextrina, etc. Necessita condicions de microaerofília, i algunes soques són auxotròfiques per a l'arginina, la histidina, la leucina, la isoleucina, la metionina i la fenilalanina. Quan Marshall intentava aïllar els bacils que observava en les biòpsies gàstriques, els incubava com si es tractés d'un *Campylobacter* (microaerofília i quaranta-vuit hores), però el nou bacteri, aparentment, no creixia. L'èxit va arribar quan va marxar de vacances uns dies i es va oblidar de treure les plaques de l'estufa d'incubació. A la tornada, cinc dies després, va trobar colònies

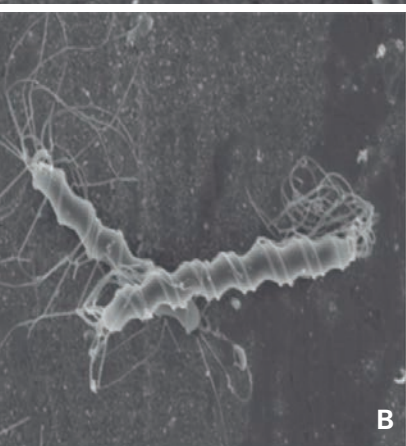
diminutes del bacteri que tantes vegades havia intentat cultivar. *H. pylori* s'ha d'incubar un mínim de cinc dies a 37 °C i no pot utilitzar carbohidrats, perquè necessita altres fonts de carboni més especialitzades.

Helicobacter pylori: amic o enemic?

En països en vies de desenvolupament, del 70 % al 90 % de la població és portadora d'*H. pylori*. En canvi, en els països desenvolupats la prevalença és menor, entre el 25 % i el 50 %, encara que hi ha diferències segons les classes socials, i que algunes minories ètniques tenen una incidència elevada malgrat l'avenç econòmic general. Normalment, el bacteri s'adquireix durant la infància i, un cop colonitzat, l'hoste pot estar infectat per a tota la vida, si no rep tractament amb antibiòtics. La via de transmissió d'*H. pylori* d'un individu a un altre encara no es coneix bé. L'únic reservori conegut és l'espècie humana. S'ha suggerit que la transmissió de persona a persona es podria fer per la via oral-oral o fecal-oral.

H. pylori pot causar una inflamació aguda i crònica de l'estómac, però la magnitud de la inflamació pot variar d'una persona a una altra. En la majoria de persones infectades no hi ha conseqüències clíniques. No obstant això, entre un 10 % i un 20 % dels infectats poden desenvolupar algunes de les quatre malalties que s'han descrit per a *H. pylori*: gastritis, úlceres gastroduodenal, limfoma associat a la mucosa (MALT, *gastric mucosa associated lymphoid tissue*) i, amb baixa freqüència, adenocarcinoma. Normalment, el tractament amb antibiòtics eradica l'organisme en un 80 % de les persones infectades.

El 1900, el càncer d'estómac era molt prevalent als Estats Units; l'any 2000, en canvi, la incidència i mortalitat havien baixat més del 80 %, i se situava per sota del càncer de còlon, de pròstata, de mama o de pulmó. Hi ha una relació entre la regressió d'*H. pylori* i aquest canvi. No obstant això, durant aquest mateix període i coincidint amb la desaparició d'*H. pylori*, s'ha produït un augment en la incidència d'unes altres malalties esofàgiques (per exemple, la síndrome



▲ Fotografia 1.

A) Micrografia amb el microscopi electrònic de rastreig d'*Helicobacter pylori* aïllat de l'epiteli gàstric humà. S'aprecia la forma corbada del bacteri, la presència de flagel·lació múltiple en els dos pols i l'absència de fibril·les en l'espai periplasmàtic (al voltant de tota la cèl·lula).
 B) Micrografia amb el microscopi electrònic de rastreig d'*Helicobacter felis* aïllat de la mucosa gàstrica d'un gat. S'aprecia la forma espiral del bacteri i la presència de fibril·les periplasmàtiques. (Micrografies de Lucinda Thompson, publicades a *Int. Microbiol.* (2005), vol. 8, p. 231-234, amb permís de la revista.)

Any	Científic	Treball	Camp*
1901	Emil von Behring	Pel seu treball en teràpia sèrica, concretament per la seva aplicació contra la diftèria	I
1902	Ronald Ross	Pel seu treball sobre la malària	P
1905	Robert Koch	Per les seves investigacions i pel descobriment de la tuberculosi	B
1907	Alphonse Laveran	En reconeixement del paper que tenen els protists com a agents causants de determinades malalties	P
1908	Paul Ehrlich Ilya Mechnikov	En reconeixement del seu treball en immunitat	I
1919	Jules Bordet	Pels seus treballs relacionats a la immunitat	I
1926	Johannes Fibiger	Pel descobriment de <i>Spiroptera carcinoma</i> (un nemàtode —un cuc— que semblava que produïa càncer!)	P
1927	Julius Wagner-Jauregg	Pel valor terapèutic de la inoculació de la malària en el tractament de la demència paralítica	P
1928	Charles Nicolle	Pel treball sobre el tifus epidèmic	B
1939	Gerhard Domagk	Pel descobriment dels efectes antibacterians del prontosil	A
1945	Ernst B. Chain Alexander Fleming Howard Florey	Pel descobriment i desenvolupament de la penicil·lina i dels seus efectes curatius en diferents malalties infeccioses	A
1951	Max Theiler	Pel descobriment de la febre groga i com es pot combatre	V
1952	Selman A. Waksman	Pel descobriment de l'estreptomicina, el primer antibiòtic efectiu contra la tuberculosi	A
1954	John F. Enders Frederick C. Robbins Thomas H. Weller	Pel descobriment de la capacitat del virus de la poliomièlitis en créixer en diferents teixits cel·lulars	V
1960	Frank Macfarlane Burnet Peter Medawar	Pel descobriment de la tolerància immunitària adquirida	I
1966	Peyton Rous [Charles B. Huggins]	Pel descobriment de la inducció de tumors per virus (treballs fets el 1912!) [Pel descobriment del tractament hormonal del càncer de pròstata]	V
1972	Gerald M. Edelman Rodney R. Porter	Pel descobriment de l'estructura química dels anticossos	I
1975	David Baltimore Renato Dulbecco Howard M. Temin	Pel descobriment de la interacció dels virus tumorals i el material genètic de la cèl·lula	V
1976	Baruch S. Blumberg D. Carleton Gajdusek	Pels seus estudis de l'origen i disseminació de les malalties infeccioses	V-B-P
1997	Stanley B. Prusiner	Pel descobriment dels prions	V
2005	Barry J. Marshall J. Robin Warren	Pel descobriment del bacteri <i>Helicobacter pylori</i> i del seu paper en les malalties gastroduodenals	B

◀ **Taula 2.** Alguns premis Nobel de Fisiologia o Medicina relacionats amb la microbiologia (adaptat de Guerrero, 2005)

*Camp (o relacionat): A, antibiòtics; B, bacteriologia; I, immunologia; P, parasitologia i protistologia; V, virus i prions

de Barrett i l'adenocarcinoma) degudes al reflux del contingut gàstric. Sembla que la colonització de l'estómac per *H. pylori* protegeix l'esòfag.

H. pylori també sembla que està implicat en la regulació de la gana. L'estómac produeix dues hormones relacionades amb la gana: grelina i leptina. La primera informa que el cos necessita menjar i la segona, entre d'altres, que l'estómac és ple i no cal menjar més. Quan l'estómac contenia *H. pylori*, es produïa un descens ràpid de grelina després de menjar, però en les persones que no en tenien, els nivells de grelina es mantien quan haurien d'haver baixat, de tal manera que la sensació de fam es prolongava durant més temps i menjaven més. Això fa pensar que poden intervenir en la regulació de la grelina, i per tant de la gana. Però el mecanisme amb què ho podria fer encara es desconeix.

Postludi

Com a conseqüència de tot el que hem exposat, veiem que la relació patògen-malaltia no sempre és unívoca; que un microorganisme patògen (*H. pylori*) que ha estat present en les poblacions humanes des de fa molts mil·lennis, pot prevenir contra altres malalties (com la síndrome de Barrett i l'adenocarcinoma); que molts individus que tenen el patògen no manifesten la malaltia, i que en diferents hostes (com el gat i els rosegadors) microorganismes molt semblants (altres espècies del gènere *Helicobacter*) no tenen cap efecte patògen i poden ser considerats components de la microbiota normal. La interacció patògen-malaltia és una relació ecològica complexa que necessita ser estudiada més profundament per arribar a una millor comprensió de les malalties infeccioses i per aconseguir un tractament més eficaç contra els microorganismes patògens. |

Per saber-ne més

- GUERRERO, R. (2005). «Year's comments for 2005». *Int. Microbiol.*, vol. 8, p. 231-234.
- ROBINSON, K.; INGRAM, R. (2012). «*Helicobacter pylori* infection in childhood». *Microbiology Today* (febrer), p. 26-29.
- ROPER, J.; FRANCOIS, F.; SHUE, P. L.; MOURAD, M. S.; PEI, Z.; OLIVARES DE PÉREZ, A.; PÉREZ-PÉREZ, G. I.; TSENG, C.-H.; BLASER, M. J. (2008). «Leptin and ghrelin in relation to *Helicobacter pylori* status in adult males». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, p. 2350-2357.
- RUGGIERO, P. (2012). «*Helicobacter pylori* infection: what's new». *Curr. Opin. Infect. Dis.*, vol. 25, p. 337-344.