

Les infeccions de tipus mixt produïdes
per una sola espècie bacteriana

pel

Dr. Pere Domingo

Orientació inicial que donen a les recerques microbiològiques les escoles francesa i alemanya. Com es precisa la relació existent entre germen i malaltia. Importància dels primers descobriments epidemiològics, per arribar a la conclusió que germen patògen en un organisme no vol dir sempre malaltia. La gran patologia infecciosa i la sub-patologia. Adaptacions i variacions bacterianes. Importància dels treballs d'Arkwright, de Kruif i de Weil i Felix. Diferenciació dels gèrmens en colònies de tipus R. i de tipus S. Característiques. Circumstàncies que intervenen en aquesta diferenciació. Conclusió sobre la pluralitat de principis d'acció o de tipus de gèrmens, àdhuc en les infeccions que considerem produïdes per una sola espècie bacteriana.

En iniciar-se la història científica de la bacteriologia, dues tendències, dues escoles cerquen a donar una orientació als descobriments que es van produint per lligar-los a les riques conquestes que l'esperit observador havia acumulat en el córrer dels segles.

Cada fet nou, cada germen que es descobria era necessari valorar-lo patogenèticament. Pasteur, que arribava a l'estudi de les bactèries que podien produir les malalties infeccioses després d'haver estudiat les fermentacions i coneixent, per tant, la influència que tenia la coexistència de factors, no va sentir inicialment la necessitat de lligar cada malaltia a un determinat microbi; ans bé li interessava de donar al fet patògen tota la complexitat necessària a l'explicació de la variadíssima simptomatologia que les tècniques bacteriològiques i clíniques inicials no permetien sempre d'esbrinar correctament.

La meticulositat alemanya, representada per Robert Koch, va ésser més exigent. Sota un punt de vista científic, no era admissible, ni prudent, apartar-se dels rectes camins de l'experimentació. Calia produir la malaltia experimental i veure, de tots els gèrmens que podien trobar-se en convivència en un procés determinat, quin era el que isoladament, produïa la malaltia. Els ensenyaments donats per la infecció tuberculosa, per la pesta, pel còlera... van convèncer el mateix Pasteur del terreny ferm trepitjat per Koch i els esdeveniments bacteriològics que van succeir-se es feren sota les implacables exigències d'una severíssima comprovació experimental.

Van sotmetre's a l'obra analítica dels treballadors científics totes les grans infeccions que aleshores preocupaven, i preocupen en un altre terreny avui encara, a la humanitat. Els mantells que cobrien els seus misteris van ésser poc a poc apartats i d'aquelles epidèmies que foren la tragèdia dels segles XVIII i XIX poc ens resta de fonamental per conèixer.

Una nova ciència es creava mentrestant a la llum dels esdeveniments que s'anaven produïnt. En possessió del germen, calia saber com arribava d'un malalt a una persona sana, per quins viarans la infecció es produïa, quins mecanismes iniciaven o acabaven les epidèmies. Aquests últims anys han servit per assenyalar i descobrir harmonies o discordàncies amb aquells principis fonamentals. L'epidemiologia, per una banda, i l'acurada investigació bacteriològica en el transcurs de les malalties infeccioses, per l'altra, han anat aclarint o simplificant uns conceptes, mentre han mostrat l'extraordinari abast d'uns altres. I així ha estat necessari fer intervenir nous factors que ens aclarissin la significació de molts fets epidemiològics o patogenètics.

Quan Weichelbaum va descobrir en 1887, en els casos de meningitis de Viena, el germen causal, va creure, seguint les normes obligades per l'experimentació, en un microorganisme que cada vegada que entrava en contacte amb l'home anava a fixar-se a les cobertes meningianes produïnt la típica i greu inflamació. Ja va notar-se que experimentalment no es produïa meningitis a cap animal, si no era inoculant directament el germen dins del canal raquidià. Va ésser precis que en 1921 Dopter demostrés la gran quantitat de persones portadores de meningococs que era possible descobrir en el transcurs de les epidèmies per comprendre

que la meningitis cerebro-espiñal no significava altra cosa que la complicació greu i relativament freqüent d'una rino-faringitis específica de tipus clínic gairebé banal, que no tenia, per tant, en la majoria de subjectes cap aspecte diferent al que hom observa en les inflamacions corrents del rinofarinx. Aquest descobriment va servir, sobretot, per aclarir els conceptes sobre les endemo-epidèmics que tant feien meditar als epidemiològics quan cercaven la relació que existia entre un i altres casos de meningitis. Amb aquest descobriment, i altres, s'arriba a precisar el paper dels anomenats portadors de gèrmens, subjectes que per disposar d'una immunitat natural o per haver adquirit una resistència específica, filla d'una malaltia atenuada, poden hostatjar per molt de temps els més variats gèrmens patògens. Això va produir gran enrenou i els metges sanitaris cercaren amb gran insistència els portadors de gèrmens, considerant el seu aïllament o la seva correcció com pedra fonamental de tota campanya sanitària. Les regions del sud d'Alemanya varen arribar a extirpar sistemàticament la bufeta biliar a tots els tifòdics portadors de bacils així que va veure's que els malalts de tifoidea restaven molts anys eliminadors de gèrmens. Els americans empengueren la croada contra els portadors de bacils diftèrics. A Anglaterra es vigilà extraordinàriament la gorja de tots els convivents amb malalts de meningitis i es feren recerques sistemàtiques a les escoles.

Però interessa de moment al nostre tema fer ressaltar això: que la malaltia no significa ja, àdhuc les determinades pels gèrmens més patògens, un procés d'explosió matemàtica tot seguit que un microbi virulent arriba a un organisme, ans bé aquest pot conviure en malaltia atenuada, o pot hostatjar-se com un saprofit sense produir trastorns clínics apreciables, tot i despertant en l'organisme un estat d'immunitat o d'hipersensibilitat, o bé produint complicacions que apareixeran en un moment determinat sense que sigui fàcil lligar-les a les característiques patogenètiques d'una determinada infecció.

D'això resulta que els gèrmens patògens virulents no són sempre patògens i que els microbis que hem acordat saprofits poden, en el transcurs de la seva convivència amb l'home, determinar complicacions que li donin una significació diferent a la que, segons els canons científics més rigurosos, caldria assenyalar-li.

Naturalment que totes aquestes qüestions són conegudes de

vell i no les rememorem ara sinó per arribar amb facilitat a l'exposició de fenòmens més complicats, ja que el problema, fàcilment comprensible quan es tracta de microbis que ofereixen la possibilitat d'ésser observats al microscopi o cultivats amb els mètodes bacteriològics corresponents, es complica en estudiar l'acció dels virus filtrants, que, per no ésser v sibles ni cultivables, desconeixem en absolut fora dels seus moments de tipus accentuadament patogen. L'interès d'aquesta q estiu es multiplica quan hom observa en els virus propietats d'adaptació superiors a les estudiades en els gèrmens microscòpics i variacions de virulència rapidíssima. Evidentment els infra-microbis de la verola adaptant-se els bòvids i transformant-se en vacuna; el virus r bic del gos, virulent per a l'home, canviant-se en virus-vacuna després del seu pas a través del conill, són exemples que no tenen pariu entre els microbis microscòpics.

Preveiem, doncs, per als virus filtrants unes condicions semblants, però més complexes encara, per la seva facilitat de variació, a la dels microbis. Imaginem un saprofitisme, unes infeccions atenuades, unes complicacions..., en la presència de portadors sans o immunes... tot un seguit de conflictes entre els organismes superiors i el món viu exterior que estem molt lluny de conèixer completament.

N'colle anomena malalties sense s ptomes aquest seguit d'estats produïts per aquesta subpatologia. Sembla que no tindrien d'interessar al metge i que no caldria, per tant, parlar-ne aquí. Però cada dia, en afinar-se els coneixements humans, perden valor les grans malalties del passat per adquirir interès estats nous que estan una mica, o un molt, lligats a aquesta sub-patologia infecciosa. Els microb's i els inframicrobis presenten variacions en la seva virulència o en les seves condicions antigèniques o patogèniques, i aquests fets obeeixen de vegades a influències recíproques. Un bacteriòfag en conflicte amb un bacil d'Eberth pot produir la desaparició de les formes virulents i la persistència de tipus patogen ticament anodins: La simbiosi en aquest cas d'un ultravirus i una bactèria aconsegueix una selecció semblant a la que pot produir-se en un organisme immunitzat. Caldrà encara abusar uns instants de la vostra atenció per fer una síntesi del que són aquestes variacions.

Encara que Pasteur, en 1881, i Neisser i Massini, en 1906,

demanessin l'atenció dels bacteriòlegs sobre certes modalitats interessants de variació bacteriana, el fet és que fins aquests darrers anys no s'han produït treballs sistematitzats prou convincents per a imposar-se com a definitius en bacteriologia. Aquests treballs han estat fets principalment per Arkwright, a Anglaterra, per Kruif, als Estats Units, i per Weil i Felix, a Alemanya. La síntesi de les aportacions d'aquests treballadors estableix, per als gèrmens dels grups Eberth-Coli-Dissentèric, dos tipus de colònies que anomenen S i R, inicials respectives de Smooth i Rough, que volen indicar l'aspecte essencialment llis o rugós de la superfície de les colònies. No tindria un interès extraordinari aquesta classificació o distinció morfològica dels tipus germinatius, si no fossin reflex de modificacions més profundes encara. Així les colònies de tipus S o llis donen emulsions estables en sol. salina fisiològica, cultiven en brou enterbolint-lo uniformement, són mòbils si corresponen a espècies amb pestanyes, s'aglutinen pels sèrums específics donant lloc a grans floculats i, darrerament, constitueixen la forma més patògena de la bactèria. El tipus B o rugós dona lloc, en canvi, a emulsions autoaglutinables en sol. salina, que cultiven en brou produint un sediment que deixa un líquid clar sobrenedant, s'aglutina amb els sèrums específics donant lloc a floculats molt fins i no constitueix ordinàriament sinó tipus de virulència molt petita.

La descoberta d'aquestes formes de bactèries i la contínua observació que d'elles en fem els bacteriòlegs ha tret molt del seu encarcament als problemes que plantejava la patologia infecciosa. La separació en tipus permet estudiar moments amb predominança d'una o altra varietat amb les conseqüències clíniques que poden deduir-se'n. Així, un malalt de diftèria, inicia la seva malaltia amb els gèrmens de tipus S, virulent. Un tractament serumteràpic o una curació espontània constitueixen condicions adverses a la varietat bacteriana que s'ha mostrat més intensament patògena, o sigui, la corresponent al tipus virulent S, mentre les altres, les R, poden continuar vegetant donant lloc a un saprofitisme que tindrà importantíssimes repercussions d'ordre epidemiològic. El malalt diftèric serà contagiós en tots els moments de la seva malaltia i àdhuc de la convalescència. Però els gèrmens que transmeti al final pertanyeran principalment al tipus R, poc o gens patogen, encara que amb condicions per a germinar a la gorja dels subjectes

contagiats, donant lloc a una inflamació benigna, que s'apartarà molt del tipus clínic de les infeccions diftèriques, però que deixarà darrera d'ella una sòlida immunitat. És per aquest mecanisme que els vacunadors de diftèria veuen aparèixer a vegades epidèmies d'immunitat que es demostren per la negativació de reaccions de Shock, que poc abans havien estat positives.

Els fets esmentats, i molts d'altres que no he de citar per no molestar excessivament la vostra atenció, demostren que les infeccions produïdes per un germen, sempre idèntic a si mateix en el curs de tota la malalt'a, com havíem vingut admetent durant molts anys, manca avui de realitat científica, i que les infeccions més senzilles és necessari considerar-les en aquest aspecte complex que demostra una pluralitat sistemàtica d'accions, àdhuc en els casos que no és possible isolar més que una sola espècie bacteriana.

Els bacteriòlegs han aprofundit molt en aquests darrers anys en l'estudi dels factors que intervenien determinant aquestes variacions i en els mecanismes íntims dels mateixos. En primer lloc, s'ha pogut demostrar la facilitat en el pas de formes de tipus S a tipus R—de virulent, diríem a profit—i la dificultat a aconseguir una variació de tipus R en S. Griffiths, que ha estudiat amb un extraordinari encert el problema de la bacteriologia de la infecció pneumocòccica, ha pogut separar d'aquest germen les dues varietats S i R, inhibint completament el creixement de les colònies S per cultiu del pneumococ en un medi afegit de sèrum antipneumocòccic. Les inoculacions repetides a un animal sensible a la infecció, el ratolí, han aconseguit altra vegada una selecció dels tipus S amb el consegüent retorn de poder patogen.

II

Els treballs de Reimann sobre diferenciació dels tipus S i R. Substàncies que intervenen en aquestes variacions. Antigen somàtic i antigen flagelar. Característiques i manera de preparació dels dos antígens. Els treballs d'Andrewes sobre les fases específiques i paraespecífiques dels gèrmens. Importància pràctica d'aquests descobriments. Les variacions antigèniques. Treballs de Griffith sobre el Pneumococ. Variacions químiques i variacions de virulèn-

cia. Les substàncies solubles dels gèrmens i la seva naturalesa. Els haptenes de Landsteiner, considerats com antígens parcials que donen el seu valor específic al conjunt bacterià. Pluralitat d'haptenes i distribució d'un mateix haptena entre diferents espècies bacterianes. El pas dels haptenes d'un germen a un altre i traspàs consegüent de característiques específiques i patogenètiques. Mosaic d'antígens i mosaic de poders en la constitució i acció de les bactèries. El poder de persistència i el poder virulent en les bactèries. Valor mixt de les infeccions produïdes per una sola espècie bacteriana.

La separació de les dues formes S i R assoleix una precisió més ferma amb els treballs de Reimann que aconsegueix obtenir sèrums aglutinats específics per a cada una d'aquestes formes. Amb tot, la separació no és tan gran que no sigui possible demostrar a en de Kruif que la immunitat adquirida enfront del tipus R s'estén també a les varietats S.

Era natural cercar les substàncies o les parts que més es modificaven de la bactèria en passar d'un a un altre tipus. Smith i Reagh descriuen dos ordres de substàncies: unes pertanyents principalment al cos de la bactèria i altres al seu ectoplasma o flagells. Cada una d'aquestes dues sèries de substàncies tenen condicions antigèniques característiques. Pot així descriure's un antígen somàtic i un antígen flagelar. En passar la bactèria mòbil de tipus S, a tipus R, una de les primeres porcions antigèniques que perd és la que correspon als flagells, restant, per tant, la bactèria immòbil. Això fa que gèrmens tan extraordinàriament mòbils com el *Proteus*, que per virtut d'aquesta propietat germina creixent en tota la superfície de l'agar, en transformar-se en tipus R, dongui lloc a colònies molt limitades que en res s'assemblen a les de tipus S, les més corrents en els cultius originals.

Estudiant Boyer i Reagh, primer, i Orcut, més tard, les característiques dels antígens somàtics i flagelars, veuen que els primers resisteixen perfectament les temperatures de 70 a 120° sense alterar-se, mentre que els flagelars es modifiquen restant inservibles com elements aglutinògens. En la pràctica, per a separar l'antígen somàtic es segueix la tècnica de Weil i Felix, que consisteix en cultivar els gèrmens en agar-fenolat al 0'1 %, escalfar després

les emulsions 30 minuts a 100 i darrerament precipitar-les per l'alcohol.

No acaben aquí encara les possibilitats de variació bacterianes. Andrewes, estudiant les característiques antigèniques dels grups Paratífus B, Paratífus C, Aertrycke i Newport pot demostrar que l'antigen flagelar conté, al costat de la substància específica, fraccions no específiques corresponents a altres grups. Així, el Paratífus B presenta fraccions, anomenades de grup, corresponents al Paratífus C, a l'Aertrycke o al Newport. Això fa que, en examinar les propietats aglutinants d'un determinat sèrum enfront d'una bactèria, hom pugui descobrir, al costat de les aglutinines específiques, altres que s'anomenen de grup. O millor encara, i és aquest el nus de la qüestió, que tinguem d'admetre que, tot i éssent possibles les bactèries sempre idèntiques, antigènicament, a si mateixes n'hi ha d'altres, veritables mosaics antigènics, compostes per nuclis químics complexos corresponents a diverses, essent, per tant, necessari, en aquest sentit, atribuir a una sola espècie bacteriana característiques pertanyents a més d'una.

Situada així la qüestió, era natural precisar aquest estat de coses considerant-les en un doble aspecte: el primer, per a donar valor pràctic a les proves diagnòstiques de serum-aglutinació; l'altre, d'abast químic, determinant les substàncies que es mobilitzaven en establir-se aquests canvis o variacions. Perquè, si aquests mosaics antigènics fossin sempre iguals, quantitativament i qualitativa, no caldria sinó tenir-ho en compte. Però l'interessant és justament la variació. Per això han tingut gran transcendència en immunologia els experiments d'Andrewes, que, estudiant l'acció dels sèrums aglutinants en acció específica i paraespecífica demostra el següent: si es sembla un Paratífus B, per exemple, en una placa de Petri, en forma d'obtenir colònies aïllades, i es determina l'acció aglutinant d'un sèrum específic sobre cada una d'aquestes colònies, se n'observen al costat d'aquelles que s'aglutinen fins al límit del valor del sèrum, d'altres que apenes són aglutinades. Si es determina, en el mateix germen, el valor aglutinant d'un altre sèrum pertanyent al mateix grup, l'antiparatífus C, per exemple, podrà demostrar-se també una desigualtat d'aglutinació paraespecífica en cada colònia. En general, la conclusió d'Andrewes és la següent: que per a una mateixa massa de cultiu existeixen dos grups d'elements; uns contenen principalment l'antigen específic, i altres

contenint principalment grups d'antígens. Com que la composició de l'antisèrum aglutinant està en relació amb l'antigen que ha servit per a preparar-lo, s'estableix la necessitat d'una acurada selecció de les mostres abans d'utilitzar-les com a emulsions bacterianes destinades a ésser inoculades per a fabricar antisèrums o per a servir com a reactives en les sèrum-aglutinacions.

Per això, seleccionada una colònia, es fan ressembres en brou que són tractades 24 hores després pel formol i així utilitzades per a inocular als animals productors d'aglutinines.

Però, com deïem, quan Andrewes ha estudiat amb detenció aquest assumpte ha observat en els gèrmens del grup de les salmonelles la presència de dues fases: una que podem anomenar tipus i altra de grup. El canvi d'una en altra es fa en virtut de moltes circumstàncies, especialment de les que resulten del conflicte amb els organismes vius durant les malalties o les determinades per l'adaptació als mitjans de cultius emprats en bacteriologia. Aquest comerç de substàncies que donen o treuen valor específic a les bactèries, tenen tot l'interès especulatiu científic i clínic que podeu imaginar. Són fraccions que s'adquireixen o es perden i que no estan lligades exclusivament a propietats aglutinògenes, sinó ans bé patogenètiques. En virtut d'aquestes possibilitats anunciades una bactèria saprofita pot adquirir condicions de virulència que li cedeix un altre germen mancat per altra banda de propietats que li permetin persistir molt temps en relació amb un organisme. Tornarem a parlar d'aquest assumpte més endavant. Ara diguem, només, que els treballs d'Andrewes han tingut plena confirmació per les aportacions de Topley i Ayrton, Bruce White, Bensted i molts d'altres.

Una síntesi de quant acabem d'exposar permet ja considerar en les bactèries dos tipus d'antigen. Un que es troba principalment en les cobertes microbianes i que s'anomena antigen-H, o flagelar, i altre característic del cos bacterià conegut amb el nom d'antigen-O, o somàtic. En determinades circumstàncies algun dels dos antígens pot variar o desaparèixer. La manca de l'antigen flagelar condueix a l'evolució de les formes bacterianes de tipus S o llis, en forma de tipus R o rugós. Les característiques especials dels antígens H i O han permès de separar-los i obtenir per a cada un sèrums precipitants específics. Així, per agitació violenta i centrifugació ulterior, pot extreure's de les bactèries mòbils l'antigen fla-

gclar. Cultivant en medis fenicats i escalfant les emulsions a 100°, pot obtenir-se l'antigen somàtic. Naturalment que les bactèries immòbils no capsulades no poden variar altre antigen que el corresponent a la porció somàtica. L'estudi del Pneumococ ha donat extraordinària llum sobre aquesta qkestió, ja que ha permès conèixer perfectament una de les substàncies bacterianes subjectes a variació determinant el valor que un grup químic pot tenir en la gènesi de la malaltia i de la immunitat.

Griffith, estudiant el Pneumococ, Julianetti en els seus estudis sobre el Pneumobacil de Friedlander, Bordet i Sleeswijk amb el B. Pertussis i White amb les salmonelles demostren que la substància la presència o absència de la qual pot influir més clarament dels hidrats de carbó. Veuen també que el pas de les colònies de tipus S a R no sempre va lligada a la pèrdua d'aquesta substància i que aleshores els tipus R continuen servant la seva virulència essent una excepció a la norma general que havíem exposat abans. Que igualment hi ha colònies de tipus S que poden haver perdut aquesta substància específica restant, per tant, avirulentes, tot i les condicions antigèniques d'aquestes bactèries pertany al grup tenint un tipus al que correspondria un valor patogenètic elevat.

No hi ha que dir l'interès pràctic que tenen aquests estudis per a l'obtenció de vacunes i autovacunes. Els últims treballs de Griffith amb el Pneumococ, els d'Arkwright amb el B. d'Eberth i Paratífus A demostren la necessitat d'emprar en la pràctica de confecció de vacunes gèrmens d'isolament recent, en els que no hagin evolucionat encara les formes S cap als tipus R, i riques, per tant, en aquesta substància específica hidrocarbonada.

Griffith ha pogut veure que, si es sembren Pneumococs de tipus S en medis contenint sèrum antipneumocòccic, les bactèries evolucionen ràpidament cap a la forma R no patògena. El fet havia estat ja observat per Metchnikoff cultivant el B. antracis en sèrum de conill immunitzat contra el carbó. D'això havia arribat a la conclusió que els anticossos no maten les bactèries sinó que eviten únicament la reproducció de les formes més virulentes determinant per aquest mecanisme una persistència exclusiva de les varietats inofensives.

De totes maneres, el fet queda una mica tèrbol, ja que de bell començament és difícil compaginar-lo amb l'augment progressiu

de virulència que normalment sofreixen les bactèries per passos a través d'organismes sensibles.

L'estudi d'una substància de composició química concreta dotada de poder per a donar o treure especificitat i virulència a les bactèries ha estat seguit amb gran interès pels bacteriòlegs de tot el món. Dochez i Avery, en 1917, demostren per primera vegada l'existència en el Pneumococ d'una substància soluble. Més tard, en 1922, Neufeld, estudiant l'acció de la bilis, veu com aquesta pot contribuir a solubilitzar una part de les substàncies constitutives del Pneumococ. Aquest producte soluble específic es troba, no solament a la càpsula, sinó que, difonent-se pel medi, arriba al pus, a la sang i a l'orina. Sembla una toxina de constitució especial que resta molt més temps que les exotoxines-tipus adherides al germen que les produeix. Aquestes primeres investigacions descobreixen que aquesta substància  s específica per a cada tipus de Pneumococ, termostable, precipitable per l'alcohol, l' ter i l'acetona i cap c de redissolució, no s'altera per la digestió p psica i  s precipitable pels sèrums específics obtinguts injectant animals amb el Pneumococ d'on procedeix. Tots aquests investigadors, a l'igual que Zinser i Parker, que aconseguen uns anys més tard isolat una substància semblant del B. de Pfeiffer i del Meningococ, creuen que es troben a presència d'una prote na. Són Heidelberger i Avery els que, fent-ne una extracció a partir de 75 litres de cultiu, demostren la seva naturalesa hidrocarbonada, donant-li el nom de substància S. S. S. (*specific soluble substance*). Una vegada isolada, era natural cercar si per la seva inoculació als animals es podia aconseguir en aquests un estat d'immunitat superior al que concedien les inoculacions dels gèrmens complets, descobrint-se aleshores que aquesta substància, que era la que donava especificitat a l'antigen pneumoc cic, no era cap c, per si sola, de produir una resposta en anticossos quan s'injectava als organismes. No obstant, reaccionava amb els anticossos produïts injectant les bactèries completes, precipitant a dilucions molt altes. Ha estat necessari cercar un nom que permetés entendre'ns quan es tract s de designar substàncies d'aquest tipus. Landsteiner ha proposat la denominació d'*haptenes*, que significa antigen parcial. Aquests haptenes s'ha observat que es troben molt difosos entre les bactèries i que, el costat d'aquells que pertanyen al grup dels hidrats de carbó, n'hi ha d'altres classificats entre els lipoides.

El fenomen era ja conegut en bacteriologia a través dels antígens de Forssman. La circumstància que va conduir a descobrir-los fou la següent: Injectant a un conill extrets d'òrgans de cobai, és possible d'obtenir un sèrum citolític, no solament per als teixits i cèl·lules del cobai, sinó també per als hemàties de be. Això vol dir que en el cobai hi ha alguna substància comuna amb els hematies de be. El problema és complex i sembla lligat a circumstàncies físico-químiques especials que poden donar possibilitats antigèniques als lípides. Darrerament han estudiat aquesta qüestió, aportant-hi dades interessantíssimes, Landsteiner, Heidelberger i Kendall, Goebel i, entre nosaltres, amb treballs que han tingut una important repercussió en el món de la ciència, González i Arinangué.

En virtut d'aquests estudis, s'ha pogut determinar que l'haptè del Pnemococ de tipus II era igual al del Pneumobacil, reeixint completament les experiències d'immunitat creuada. S'ha vist, també, que podien isolar-se de la majoria de microbis; Landsteiner i Levine els han extret del vibrio colèric; Sordelli i Deulofeu, de l'Antracis; Mueller, de les mucèdines i del B. Tuberculós; Mueller i Tomacsik, de les llevadures; Lancefield, de l'Estreptococ Viridans...

No duria a la vostra consideració aquests fets, si no fos per a plantejar el valor d'altres que poden interessar-vos més i per a mostrar com s'aclareixen, a la llum d'aquestes noves descobertes moltes circumstàncies patogenètiques d'explicació tèrbola fins ara.

Griffiths ve ocupant-se des de l'any 1928 de la possibilitat que aquestes substàncies, que donen especificitat i virulència a les bacteries puguin passar d'un germen a un altre. És a dir, que una bactèria, per a passar de tipus R no virulent a tipus S virulent, pugui assimilar-se les substàncies que li manquen, apropiant-se les que deixi una bactèria de tipus S.

Així, injectant en el teixit subcutani d'una rata una quantitat de cultiu de formes R de Pneumococ de tipus II i al mateix temps i lloc una quantitat de cultiu virulent de formes S de tipus I mortes pel calor a 60° durant dues hores, es provoca en els animals una septicèmia mortal. Isolant el Pneumococ productor, es demostra la presència de formes S de tipus I. És a dir, que les formes R de tipus II s'han transformat en formes S de tipus I, per as-

similaci  de la substància específica que es trobava continguda en els *Pneumococs* morts.

Aquest experiment ha pogut ésser repetit fent canviar formes R de tipus I i II en formes S de tipus III.

Les experiències de Griffith han estat plenament confirmades per Neufeld i Levinthal que han pogut determinar la constitució senzilla de les formes R en comparació a la complexitat que per l'addició de múltiples substàncies pot observar-se en les S.

Ja situat en aquest punt el problema, resta saber si un germen pot assimilar-se aquests antígens parcials procedents d'un altre d'espècie molt diversa. Si hom pot admetre en els gèrmens, a més dels mosaics d'antígens de què parla Maurici Nicolle, el mosaic de poders que amb tanta profunditat d'esperit proposa Charles Nicolle. Mosaic de poders lligat naturalment a una base química no sempre demostrable en l'estat actual dels nostres coneixements, però evident a la llum de les experiències immunològiques modernes.

Hom preveu, per de prompte, dos grans tipus d'aquests poders: el que dongui virulència a un germen i el que li determini resistència per a poder persistir m s o menys temps en un organisme. Aix , per exemple, un virus gripal té un poder de persistència curt i un poder virulent gran. Inversament els estreptococs, estafilococs i colibacils tenen un poder de persistència gran i un poder virulent petit. En el curs d'una infecció gripal, el pas del virus per l'organisme pot deixar, com a restes de la seva desintegració, antígens parcials, haptenes, que aniran a enriquir els gèrmens persistents a l'organisme donant-los-hi possibilitats patogenètiques que abans no tenien.

Veieu com per aquest mecanisme es complica l'acció de les bacteries i com cal tenir en compte que tot procés infecció pot tenir fases de significació molt diversa, que cal que l'immunòleg coneixi amb totes les seves modalitats.

La infecció ja no és un germen i un organisme. Millor cabria dir que obeeix a un conjunt de factors que poden reunir-se en una sola bactèria o ésser fruit de la coincidència de diverses. Que una infecció pot passar a deixar una estella al seu darrer que, impregnant els altres gèrmens convivents amb un organisme, els doni propietats que abans no tenien. Els clínics s'explicaran aix  el per qu  de la reactivació de lesions que semblaven dormides. La subpatologia infecciosa de qu  parlàvem al començament donar 

la raó de molts fets que semblen inexplicables, si es consideren únicament a la llum dels coneixements que fins avui teníem de les grans infeccions. Nous horitzons s'obren per a l'experimentador i per al clínic d'esperit afinat.

A la possibilitat d'una herència d'antígens s'afegeix la d'una herència de poders. La infecció de tipus mixt no necessita, doncs, la presència de dues espècies bacterianes diferents. Pot establitzar-se un germen en un moment de la seva evolució o pot impregnar-se de principis que li donin característiques noves. Els bacteriòlegs ens havíem anat acostumant a veure augments i pèrdues de virulència, aparició de caràcters fermentatius nous o desaparició dels existents. Cal que també els clínics vagin acostumant-se a la idea de lligar una part de la simptomatologia infecciosa a aquestes variacions i no dubtem que l'atenció ha de tenir una compensació rica en descobertes.

BIBLIOGRAFIA

- ANDREWES.—*Journ. Path. and Bac.*, 1922-1925.
 AOKI i SAKAI.—*Centrl. j. Bakt.*, 1925.
 AVERY i DUBOS.—*Journ. Exp. Med.*, 1931.
 AVERY i MORGAN.—*Id.*, 1925.
 AVERY i NEILL.—*Id.*, 1925.
 ARKWRIGHT.—*Journ. Path. and Bact.*, 1921, 1924, 1926, 1927.
 ARKWRIGHT.—*Lancet*, 1929.
 ARKWRIGHT i GOYLE.—*Brith. Jour. Exp. Path.*, 1924.
 BAERTHLEIN.—*Centralb. j. Bakt.*, 1919.
 BAINBRIDGE.—*Lancet*, 1912.
 BABERS i GOEBELS.—*Journ. Biol. Chem.*, 1930.
 BEYER i REAGH.—*Jour. Med. Research.*, 1904.
 BORDET i SLEESWIJK.—*An. Ins. Past.*, 1910.
 BRAUN i NODAKE.—*Cantr. j. Bach.*, 1924.
 BRUCE WHITE.—*Journ. Path. and Bact.*, 1927-1929.
 DOCHEZ i AVERY.—*Journ. Exp. Med.*, 1917.
 DUBOS i AVERY.—*Journ. Exp. Med.*, 1931.
 FELIX.—*Journ. Immunology.*, 1924-1926.
 FELIX i ROBERTSON.—*Brit. Journ. Exp. Path.*, 1928.
 FELIX i OLITZKI.—*Journ. Hyg.*, 1928.
 FIRTH i LANDSTEINER.—*Journ. Exp. Med.*, 1929.
 GARDNER.—*Journ. Hyg.*, 1929.
 GOYLE.—*Journ. Path. Bact.*, 1926.
 GOEBEL.—*Journ. Biol. Chem.*, 1930.
 GOEBEL i AVERY.—*Id.*, 1927.
 GONZALEZ i ARMANGUE.—*Primer Congrès Internat. de Microbiol.*, 1930.
 GRIFFITHS.—*Ministry of Health Reports*. Núm. 18, 1923.; *Journ. Hyg.*, 1928.
 HEIDELBERGER i AVERY.—*Jour. Hyg.*, 1923, 1924, 1925.
 HEIDELBERGER, GOEBEL i AVERY.—*Id.*, 1925.
 HEIDELBERGER i GOEBEL.—*Jour. Biol. Chem.* 1926-1927.
 HIRSCHFELD.—*Lancet*, 1919.
 JULIANELLE.—*Journ. Exp. Med.*, 1926.
 KRUIF.—*Journ. Exp. Med.*, 1921-1922.
 LANSTEINER i LEVINE.—*Journ. Exp. Med.*, 1927.
 LANDSTEINER i SIMMS.—*Journ. Exp. Med.*, 1923.
 MUELLER.—*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1924-1925.
 MUELLER i TOMSICK.—*Journ. Exp. Med.*, 1924.
 ORCUTT.—*Journ. Exp. Med.*, EPLG.
 PRZESMYCKI.—*Journ. Inf. Dis.*, 1924.
 REIMANN.—*Journ. Exp. Med.*, 1925.

- SABIN.—*Journ. Exp. Med.*, 1931.
SMITH.—*Journ. Exp. Med.*, 1927.
SORDELLI i DEULOFEU.—*Comp. Rend. Soc. Biol.*, 1930.
SAVAGE.—*Lancet*, 1929.
SAVAGE i BRUCE WHITE.—*Med. Res. Counc.*, núm. 91, 1925.
SCHUTZE.—*Lancet*, 1920; *Journ. Hyg.*, 1922.
SMITH i REAGH.—*Journ. Med. Res.*, 1903.
SOULE.—*Journ. Inf. Dis.* 1928.
TODD.—*Brit. Journ. Exp. Pat.*, 1928.
TOPLEY i AYRTON.—*Journ. Hyg.*, 1924.
TOENNIESSEN.—*Centr. f. Bak.*, 1921.
WHITE.—*Journ. Path. and Bact.*, 1928-1931.
WEIL.—*Ztsch. f. Immun. Orig.*, 1921.
WEIL i FELIX.—*Id.* 1920.
WILSON.—*Journ. Hyg.*, 1930.
ZINSSER i PARKER.—*Journ. Exp. Med.*, 1923.