

# ELS ELEMENTS D'ACCIÓ ESPECÍFICA EN LA IMMUNITAT ADQUIRIDA

TREBALL DE RECEPCIÓ  
EN L'ACADÈMIA DE MEDICINA DE BARCELONA

LLEGIT PER L'ACADÈMIC ELECTE

DR. PERE DOMINGO I SANJUAN

EL DIA 12 DE JUNY DE 1932

---

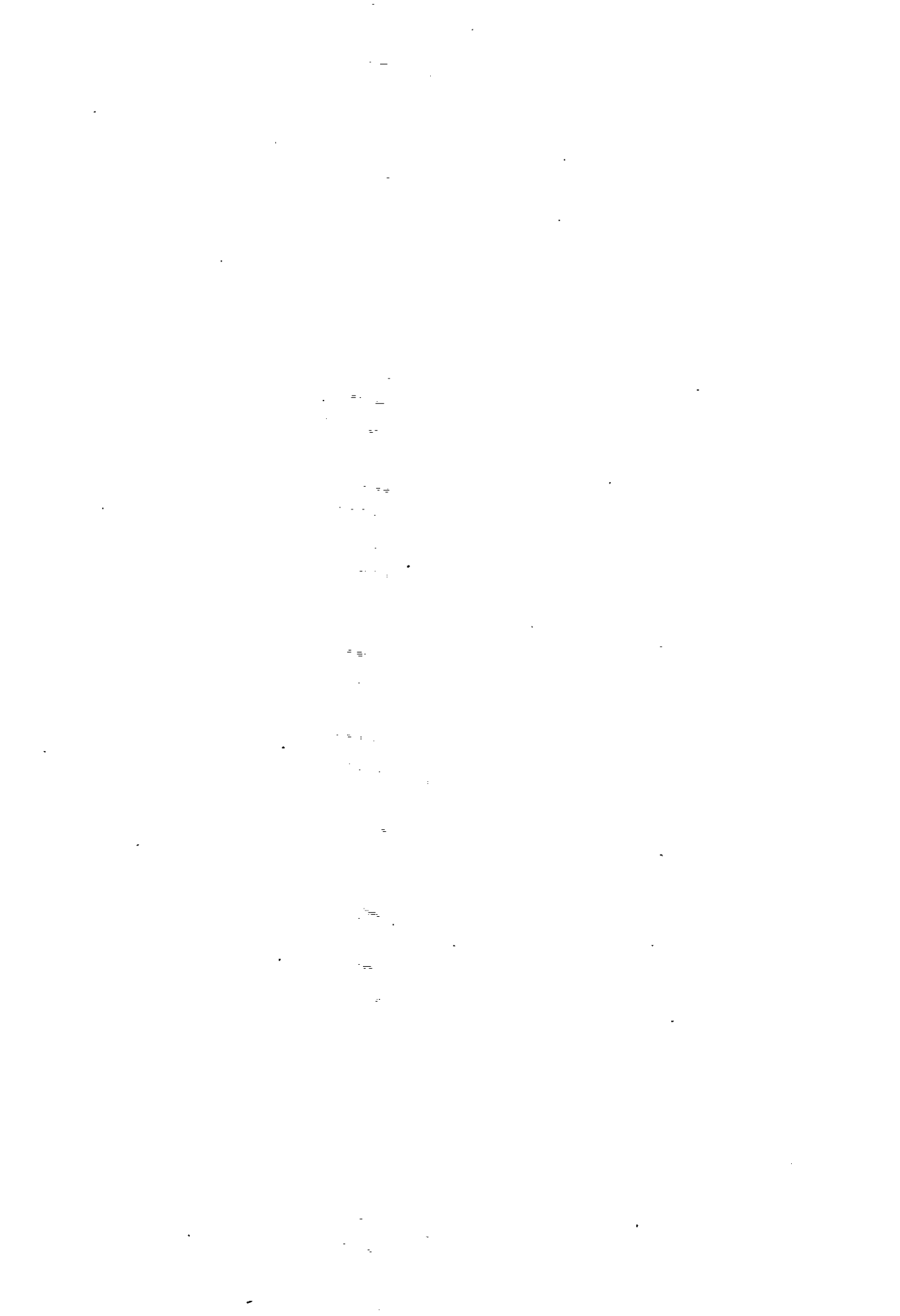
PARLAMENT DE RESPOSTA DE L'ACADÈMIC NUMERARI

DR. PERE GONZALEZ

BARCELONA  
IMPREMTA DE LA CASA DE CARITAT  
1932



ELS ELEMENTS D'ACCIÓ ESPECÍFICA  
EN LA IMMUNITAT ADQUIRIDA



Il·lustríssim Senyor;  
Senyores;  
Senyors.

En les primeres paraules que l'Acadèmia m'ha concedit l'honor de dirigir-vos, voldria pregar que em permetéssiu de rememorar uns moments de la meua vida, orfes d'interès com a meus, però lligats a la significació espiritual de l'home que ocupava un seient entre vosaltres i es deia doctor Emili Sacanella i Vidal.

Qui us parla havia cursat els seus estudis preparatoris dins les aules plenes d'ambient casolà d'una vella ciutat del centre d'Espanya. Allí les hores se succeïen sempre iguals, desgranant-se entre el repic d'unes campanes que evocaven el misteri de la vida i el so trist d'altres que ens lligaven a meditar el misteri de la mort. Els coneixements adquirits aquells anys d'estudi semblaven aromats pel misticisme d'aquell ambient tan ple de fe com desproveït d'objectivitat...

Darrerres setmanes de l'any 1914 a Barcelona! Tota la vida d'una gran ciutat, que s'endinsa pels ulls de l'esperit, sadollant de realitats les inquietuds d'una joventut. L'emoció de les noves aules universitàries, dels nous amics, dels bons professors! Per tot el món la gran guerra havia convertit en canons aquelles campanes que havien acariciat les nostàlgies dels primers anys de consciència. L'esperit continuava bategant sota el curiós impuls del misteri de la vida i de la mort, però no era el to sedant d'una campana qui portava l'estímul, sinó la tràgica realitat que forjava una humanitat nova a les línies del front.

Aules universitàries! Bancs d'on volfem recollir l'aciençada direcció d'una cultura professional! Primeres desil·lusions, i també primeres emocions davant la Ciència que apareixia per primera vegada viva i objectiva als nostres ulls! Entre els bons mestres, un home arribava de tard en tard a les aules per iniciar-nos en aquestes tasques de didàctica objectivació. Era el doctor Sacanella, qui, ungit amb

els més nobles atributs professorals, emplenava els dies mancats pels catedràtics d'Anatomia.

Els escolars el preferíem, perquè sabia donar als seus ensenyaments el relleu necessari per despertar l'atenció, base d'una profitosa incorporació.

El seu didactisme reflectia, però, un plaer docent incomplet : el plaer de l'home bo que cuida un arbre els fruits del qual sap, per endavant, que no ha de collir.

Quan nosaltres, a través d'una visió d'estudiant, apreciàrem la vàlua del doctor Sacanella, la Facultat recordava encara el període de 1898 a 1904, durant el qual temps havia explicat uns cursos complets de Tècnica anatòmica. El seu talent, la seva prodigiosa memòria, el seu entusiasme i una habilitat tècnica per damunt de tota lloança, feien possible que els seus coneixements anatòmics arribessin a l'alumne plens de vivíssima realitat. Per això les fornades de joventut que anaven definint-se en aquells anys d'emoció, apreciaven degudament el seu valer, tot fent-se càrrec de la injustícia que significava, dins de l'Administració Universitària, que aquella labor didactiva valgués menys, per apreciar les condicions docents d'un professor, que el judici fet en uns moments d'oposició verbalista. El doctor Sacanella inicià, més tard, una especialització quirúrgica. La Facultat de Medicina, regint-la el doctor Carulla, li encomanà els ensenyaments urològics. Ell duu a aquesta disciplina científica aquell esperit que el mestre Jaume Pi i Suñer va saber infiltrar als que amb ell convivien.

Sacanella, com Turró, va iniciar les seves inquietuds d'investigador i la seva bonhomia en aquell quartet que havia estat colomar de la vella Facultat de Medicina. Al seu entorn van formant-se els deixebles de major anomenada. I tampoc no li manca un Iscariot que el traeixi i amargui els darrers anys de la seva vida.

Senyors Acadèmics : En iniciar el meu parlament, complerta aquesta trista recordança al doctor Sacanella, he de agrair-vos amb el més pur sentiment la bondat vostra, i ben especialment al doctor Pere González, qui ha volgut honorar-me amb les paraules de resposta. Jo he de dir que tot el que sóc i sé ho dec a vosaltres: a l'orientació dels que heu estat els meus mestres, al consell dels meus amics i, sobretot — permeteu-me que ho digui una altra vegada —, a la bondat de tots. Jo us prego que seguiu considerant-me el deixeble que vol fer de la vostra vida el símbol de la pròpia; l'amic

que us admira i cerca la guia de la vostra mà per seguir la bona ruta; l'home de treball que s'aventura en concepcions superiors a les seves forces i que ha de començar a fer ús de la vostra benvolença per tal de parlar-vos, en la diada d'avui, *de la intervenció de l'antigen en la immunitat.*



## PART PRIMERA

*Síntesi preliminar.* — La intervenció de l'antigen marca la línia divisòria entre la immunitat natural i la reacció específica a les infeccions. La malaltia exponent del fracàs de les defenses naturals.

Viuen, segurament, dins la vostra memòria, les idees que s'han succeït en el camp immunològic. El mestre Turró va oferir-vos, en una sessió acadèmica memorable, una síntesi magnífica dels seus descobriments i doctrines, meravellosament contrastades amb les idees regnants en la seva època. Aquesta obra del Mestre, rica en suggestions, ha estat recollida amb afecte pels seus deixebles: Pere González, el més estimat i estimable col·laborador seu, va dur a l'Acadèmia, en el primer discurs de comunió científica amb vosaltres, un treball d'immunitat que marcava una nova tendència plena d'interès.

Avui, amb temor de cometre un acte reprovable, és el més humil col·laborador de l'obra turròniana, qui intenta portar a la vostra consideració, en un treball immunològic de conjunt, els fets substancials que han descobert les recerques modernes; i comprendreu bé aquest temor, ja que els implacables avenços biològics han de dur-me a defensar punts de vista que, encara que a la freda llum de la ciència apareguin certs, mancaran per força del foc genial que doni harmonia i fecunditat a la recerca meticulosa.

Us prego, doncs, que vulgueu veure solament en aquesta aportació meua la confirmació de què, amb més o menys sort, continua vivint encara a l'estatge del Laboratori Municipal del Parc la fe en la ciència i l'interès per la investigació immunològica que va voler despertar el Mestre.

Permeteu-me precisar tot d'una les fites més aparents del nostre tema en una síntesi preliminar de conjunt.

Dues orientacions ben diferents es marquen en els camps de les recerques i les doctrines. Una d'elles, la pasteuriana, dona a l'anti-

gen el paper més important en la gènesi de les defenses orgàniques. La immunitat es crea per l'organisme a la manera com un tub de brou que ha servit per la germinació del Bacil del còlera aviar, resta inadequat a una segona sembra del mateix microbi, d'on resulta que en la defensa immunògena allò que importa és l'antigen i allò accessori la reacció, ja que l'acte inhibidor pot ésser extraorgànic.

L'altra tendència, nascuda en les idees de Metchnikow, dóna a l'organisme, en la immunitat adquirida, tota la preponderància defensiva, que es manifestà en arribar un germen al medi intern pel fet que un leucocit o una cèl·lula del sistema reticle-endotelial el fagocita i el destrueix.

Els elements reactius, essent els mateixos en la immunitat natural o adquirida, poden sofrir un estímul per l'acció d'un antigen, però davant d'un fet infecció, tot l'organisme entra en commoció, contribuint, amb els seus elements plasmàtics i cel·lulars, a la destrucció dels gèrmens patògens. Ehrlich, Bordet, Abderhalden i Turró avalen amb llur autoritat diferents aspectes d'aquest punt de vista.

Com passa gairebé sempre, les diferències són més aparents que reals, i tot pot harmonitzar-se quan hom es lliure del pecat de generalitzar. Són innegables els mecanismes defensius naturals que comencen en les secrecions bactericides mucoses, continuen en els elements sanguinis plasmàtics o cel·lulars i acaben en els parènquimes orgànics o en els emuntoris. Però la pregunta que marca una tanca divisòria entre un tipus d'immunitat i un altre, és la següent : Quan tot el procés defensiu natural ha fracassat, quan a despit de les secrecions internes i externes i de l'acció directa cel·lular s'instaura un procés infectiu, què passa? Per què uns processos defensius insuficients per a lluitar contra la petita quantitat inicial de bacteries o tòxics d'una infecció esdevenen suficients uns dies més tard, conduint a una acció curativa? ¿Continuen reduïdes les coses als mecanismes normals o hi ha una desviació cap a viaranys nous?

Tot fa creure que allí on no arriben la immunitat natural o els estímuls específics i paraespecífics de les defenses naturals, arriben els elements sortits de l'antigen mateix, que en virtut de mecanismes autòctons o no, es converteixen en substàncies inhibidores de l'acció tòxica o germinativa de les bacteries. Aquesta possibilitat es manifesta inicialment en els antivirús i acaba en els anticossos i bacteriòfags.

Hi ha, doncs, al costat de tots els mecanismes naturals defensius depenents de l'organisme, accions específiques d'actuació també defensiva, filles de l'antigen o fruit del seu metabolisme, però subordinades estrictament a la seva matèria constitutiva.

En arribar a tal conclusió, hem de comprendre que aquest segon grup de reaccions que acaben en la immunitat adquirida és variable per a cada infecció, essent el camí seguit per arribar-hi el que dóna a cada malaltia infecciosa la seva característica clínica. Per això el seu estudi se'ns presenta molt més complex que les reaccions defensives naturals, ja que la bactèria, element viu, pot variar fonamentalment d'un moment a l'altre fent necessari apreciar-la en tota la seva complexitat per arribar a dades valorables.

Hauré d'abusar, doncs, d'uns moments de la vostra atenció per fer un estudi del dinamisme d'aquest element, ja que passa a jugar un paper tan important en les idees que voldria oferir a la vostra crítica.

## PART SEGONA

*Les variacions bacterianes.* — Utilitat i defectes que signifiquen per al bacteriòleg el rigidisme experimental de Koch. Monomorfisme i polimorfisme bacterià. Experiències de Neisser i Massini amb el *B. Coli mutabile*. Reacció entorn del polimorfisme. Els cicles de vida. Aportacions de Hart Löhnis i Enderlein. Importància de la reproducció sexuada en les variacions bacterianes.

El sistematisme de la primera època bacteriològica representat per Koch i Cohn va ésser, sens dubte, beneficiós, ja que subordinant els successius descobriments a un dogmatisme molt rígid va evitar les possibles desorientacions filles d'unes tècniques encara no ben determinades. La genialitat de Pasteur no podia ésser assolida per tothom. Calia imposar als investigadors unes normes de treball que servissin per a moderar llur noble fantasia. Per això la determinació d'un germen ha requerit precisar una morfologia, unes característiques tinctorials, una forma de cultiu i una patogènia sempre idèntica a si mateixa. Obeint cada microbi a un tipus patró, a una forma normal, tot el que s'apartés d'això venia considerant-se com a element en degeneració o involució, que per res no podia alterar la concepció del tipus normal primitiu : cada malaltia, un germen; cada germen, un tipus invariable.

La ciència bacteriològica ha depassat però, l'edat en què li calien caminadors, i el respecte als fets ben comprovats ens duu a separar-nos de les normes fixes per buscar justament en aquests fets anormals la possibilitat d'una altra ciència que dugui al nostre coneixement l'explicació de realitats, que per la condició de tals són sempre normals, però que les interpretacions clàssiques havien negligit.

El primer atac seriós al monomorfisme fou fet per Neisser i Massini, en descriure les particularitats del *B. Coli mutabile*. Les característiques de variació eren evidents, de comprovació fàcil, i encara que no van depassar els límits concedits a les particularitats d'una determinada bactèria, ja podia, des d'aquells moments, observar-se tot

el que la investigació anés oferint en el camp de la variació bacteriana, sense l'encarcament obligat fins aleshores. Tot seguit, al costat de Fürsmann, defensant les variacions cícliques bacterianes, es col·loquen una legió d'investigadors. Els bacteriologistes comencen a donar-se compte que el brou, l'agar, la gelatina, els cultius a 37° i la inoculació al cobai han creat uns tipus de microbis que, encara que en les mateixes condicions d'experiència siguin sempre iguals, no representen de bon tros totes les possibilitats de les bactèries; és a dir, que al tipus de laboratori s'ha d'afegir el tipus natural, i que la bactèria en conflicte de vida amb altres elements vius dóna lloc a formes que obeeixen a les condicions universals de variació i selecció darwiniana.

Aquestes variacions s'interpreten, però, com a cicles de vida : les bactèries sortirien de llur fase normal o estable per adquirir tipus de germinació òptima o de defensa. Com sempre, volen sotmetre's els processos biològics a normes fixes, i Hort, a Anglaterra, Löhnis i Smith, als Estats Units, i Enderlein, a Alemanya, creuen observar que aquests canvis obeeixen a condicions germinatives lligades a una diferenciació sexual. La bactèria no és solament l'ésser capacitat per a dividir-se, constantment en divisió directa, sinó que en determinades circumstàncies pot rejeovernir-se en virtut d'un procés de generació sexuada.

La concepció ciclogènica d'Enderlein pot exposar-se així : la bactèria està composta, com totes les cèl·lules, de protoplasme i nucli. Aquest darrer representa la *unitat cromàtica*, el Mych, i la seva riquesa en àcids nucleics o nucleoproteïds li dóna característiques tinctorials específiques. El nucli es divideix formant *gonidies*, que tenen una significació semblant a les conidies o ascospors dels bolets, i que en algunes bactèries poden esdevenir espors. Així, són *microgonidies* les formes de Bacil de Koch que, com va descobrir Fontés, travessen les bugies de porcellana en forma de virus filtrants.

Les *gonidies*, mantingudes en condicions de vida deficientes (medis de cultiu pobres o envellits durant molts dies a l'estufa a 37°) es transformen en *gonites*, que van alliberant-se de mica en mica de llurs restes protoplasmàtiques, i queden convertides en una mena de pols nuclear. Quan tot el cultiu s'ha transformat en *gonites* — Enderlein ho ha estudiat acuradament en el vibrió colèric —, les sèmbres en agar són negatives; però al traspàs al brou dóna lloc a una nova diferenciació en *espermit* i *oït*, i s'efectua la copulació que regenera el tipus original. És interessant significar que molts investigadors, i entre ells Schumacher, que de primer negaren aquestes possibilitats, després d'un estudi objectiu les han acceptades plenament.

Així, doncs, la vida de la bactèria no és la immutabilitat estricta amb què va arribar a nosaltres. La reproducció sexuada planteja de fet, en el medi natural, la possibilitat de conjuncions i empelts amb el cert grau d'heterogeneïtat que estem avesats a veure en el món vegetal superior. Això donaria llum als mecanismes creadors de nous tipus bacterians que jugarien el paper important que podeu suposar en la iniciació d'estats epidèmics d'explicació difícil fins ara.

Amb aquestes raons s'arriba al concepte de variabilitat bacteriana per dues vies : una, que significa canvis profunds, fonamentals, lligats a la condició genètica del germen. Altres, variacions superficials poc importants al punt de vista biològic i subordinades gairebé sempre a les condicions del medi exterior.

## PART TERCERA

*Variacions bacterianes temporals i hereditàries.* — Tipus fixos genètics i tipus fixos per adaptació; Bacil de Koch i B. C. G. Aspectes de la vida bacteriana més subjectes a variació. Colònies H i O de Weil i Felix. Les varietats mucoides, medusoides, nanes, lítiques i secundàries de les colònies. Característiques dels tipus S i R d'Arkwright. Els tipus intermediaris.

Assistim, per tant, a tot un seguit de variacions que a voltes són fonamentals per a l'estructura de la cèl·lula bacteriana i que tenen extraordinari interès des del punt de vista patogènic. Si en principi hem admès que molta part de la immunitat adquirida ve de l'anti-gen, no podem de cap manera negligir l'estudi dels fets de variació coneguts fins ara.

Les *variacions temporals* es manifesten en la forma, grandària, afinitats pels colorants i fisiologia de la bactèria. És ben conegut que els estreptococs germinen donant cadenes llargues en el brou i cadenes curtes o diplococs en les infeccions naturals. Que, inversament, el *B. antracis* es presenta en forma de grans cadenes en les infeccions naturals hemàtiques, i formant elements més curts en els cultius. Que el *Bacil pestós* cultivat en medis amb un 3 per 100 de clorur sòdic produeix tipus inflats, extraordinàriament allargats o en forma de porra. Que la germinació en medis fenicats fa perdre la mobilitat a les espècies intestinals més freqüents. Que molts gèrmens que donen pigments a 20°, no els donen a 37°. Que els gèrmens capsulats perden aquest element quan germinen en medis sense sèrum; i que els cultius homogenis de bacil de Koch han perdut llur característica àcido-resistència.

En general, totes aquestes variacions desapareixen en tornar el germen al seu mitjà primitiu, demostrant-se filles de l'adaptació de la bactèria a les modificacions del medi exterior.

S'arriba a les *variacions hereditàries* d'una manera progressiva, o bruscament, en el sentit descrit per de Vries.

Les variacions progressives són reversibles o no, segons signifiquin un apartament o un retorn al tipus normal primitiu de la bactèria. Procurarem explicar-nos : Les varietats conegudes de bacil de Koch provenen d'un tipus primitiu únic, que per adaptació a les aus, als peixos, als bòvids o a l'home, ha produït les espècies ben conegudes de tuberculós aviar, pisciari, boví i humà. Cada una d'aquestes espècies representen, al moment actual, un tipus fix, puix que transmet hereditàriament les seves característiques adquirides. Separant-los del medi que ha produït aquesta diferenciació, els bacils poden tornar al tipus avirulent primitiu, però de cap manera transmutar un tipus d'especificitat en altre. El bacteriòleg veu a cada moment com es transformen i minven de virulència certes mostres de bacil tuberculós; però ningú no ha vist encara que una varietat bovina es transformi per artificis de laboratori en un tipus humà. Insistim en aquest exemple, per apartar un xic els esperits espantadissos dels temors de la reversibilitat del B. C. G. en forma patògena humana. És sabut que el B. C. G. representa un bacil de tipus boví, divergent, per tant, en la seva especialització patogenètica de la varietat humana, que després de moltes germinacions en patata biliada ha perdut el seu poder patogènic, àdhuc en front dels animals més sensibles. Aquest bacil s'administra viu a l'home, per premunir-lo. Tot el que pot passar amb aquest bacil és que, separat de l'organisme boví, que va determinar la seva especialització, s'apropi cada vegada més al tipus primitiu, completament avirulent, i perdi inclús la seva condició vacunant. Tots els fets coneguts de l'esmentada qüestió ens condueixen a pensar en tal forma.

Tornant al nostré punt de partida, hem de significar-vos que les principals variacions hereditàries dels gèrmens són semblants a les que havíem estudiat transitòries : Formes de B. coli i B. proteus sense cils. Pèrdua de les característiques de colorabilitat. Absència de càpsula en el pneumococ i pneumobacil, amb les conseqüències antigèniques que ja en podreu deduir. L'estímul o la pèrdua de la propietat esporògena; és pertinent recordar ací el descobriment de Roux el 1890, el qual obtingué la varietat asporògena de la Bacterídia carbuncosa, i amb això la possibilitat d'una vacunació.

Els cultius en medis líquids poden mostrar variacions que afectin l'estabilitat de les suspensions, donant lloc a formes, especialment per al grup Eberth-coli-disentèric, que cultiven constituint un dipòsit granulós; a bacils pestosos, que formen un vel molt trabat, o a piociànics, sense capacitat cromògena.

Però on ressalten més aquestes variacions és en el tipus de colo-

nització en medis sòlids. D'un sol germen aconseguí Berthlein, per selecció, obtenir-ne molts tipus, i Weil i Felix han descrit, per al Proteus, dues menes de colònies : unes, fines, llises, estenent-se com una pel·lícula per damunt del medi al qual envaeixen totalment; altres, rodones limitades, elevades; les primeres formades per gèrmens mòbils, les segones constituïdes per gèrmens que ni es desplacen ni tenen pestanyes. Designen a aquests dos tipus H i O (Hanch i Ohne hanch).

Darrerament, Fildes ha separat dels B. tífic i tetànic varietats H i O, que han conservat hereditàriament aquestes característiques.

Altres varietats de colònies, que no podem ara descriure en detall, constitueixen el tipus mucoide descrit per Muller, Fletcher, Trawinski i White, el tipus medusoide descrit per Balteanu en el vibrió colèric, les colònies nanes de Berthlein, Eisenberg i altres, les colònies lítiques de Twort i de d'Herelle que han determinat l'estudi de la condició bacteriofàgica, encara no ben esbrinada en el seu mecanisme íntim, i les colònies secundàries gomoses que Legendre, Domingo i Socias han vist formar-se en els *B. fluorescens* i *piociànic*. Però l'interès més gran i el nombre major de treballs l'han produït el fet de dissociació estudiat per Arkwrigh.

L'aïllament en plaques de les colònies de grup coli-tifus-disentèric, dóna, sota la influència de certes causes entre les quals cal comptar-hi un pH apartat del corrent, certa dessecació del medi de cultiu, temperatura disgenèsica, contacte amb sèrums anti o bacteriòfags, possibilitat de separar dos tipus de colònies : unes, rodones, llises, transparents, regulars; altres, planes, irregulars, opaques i granuloses. Se'ls ha donat, respectivament, la dominació de colònies S i R, inicials de smooth i rough. Els canvis íntims a què obeeixen aquestes diferències es manifesten en la morfologia que fa dels tipus S elements rics en ectoplasma (càpsules i cils), molt sensibles, per tant, als antisèrums específics i molt adaptats a servir d'estímul vacunífer. El seu cultiu en medi líquid es fa homogèniament, i llurs emulsions són estables. Contràriament, el tipus R dóna, en medi líquid, cultius agrumullats i emulsions que sedimenten o aglutinen espontàniament, són poc sensibles a l'acció específica dels antisèrums i no serveixen per a ésser emprats com a estímul vacunífer. Finalment, el tipus S té un poder patogen que contrasta amb la innocuïtat del tipus R. Diguem tot seguit que entre aquestes dues formes poden assenyalar-se una gran quantitat de tipus intermediaris que no he de molestar-vos descrivint-los, i que les variacions que obeeixen a directrius diferents de les que hem apuntat fins ara, es compten en gran nombre.

## PART QUARTA

*Les variacions de poder antigènic i de virulència.* — Separació de tipus de distinta virulència en la *Bacteridia carbuncosa* : Treballs de Nungester i Vidal. Experiències de Griffith amb el Pneumococ. Circumstàncies generals que fan augmentar o disminuir la virulència dels gèrmens. Importància epidemiològica del pas a través d'organismes immunitzats. Epidèmies d'immunitat. Variacions de virulència en front de diferents òrgans d'un mateix individu. Tropismes bacterians i immunitats locals. El fet paradògic de la vacunació antidisentèrica. Fonaments de la tècnica Domingo-Vidal per a la vacunació antitífica. Les immunitats parcials de Turró. L'augment i disminució de virulències per associacions bacterianes.

Tinc interès especial a dur a la vostra consideració el valor que signifiquen en immunologia els canvis de poder antigènic i de virulència. He referit abans, i recordo ara, el que representa el *B. de Koch* transformant-se en B. C. G. i el *B. antracis* arribant a *Bacteridia asporògena*. En aquests casos, condicions especials de cultiu, han determinat, per inhibició d'un tipus o l'exaltació d'altres, una variació important de caràcter permanent. Això demostra ben clar que certes condicions de cultiu estimulen la preponderància d'aquella forma del cycle germinatiu de la bactèria que es troba més afavorida per aquest medi.

Estudiant les condicions cromògenes, lisògenes i germinatives del *B. piociànic*, hom pot donar-se ben bé compte que, tot i persistint en un mateix cultiu moltes varietats de piociànic, quan el medi afaforeix una d'elles, aquesta determina tot seguit una acció inhibidora sobre les altres. Per exemple : es practica una sembra de piociànic en brou preparat amb macerat de carn, i obtenim un cultiu que dóna fluorescència sense piocianina. Es fan plaques en agar a partir d'aquest brou, i se separen els tipus de colònies que apareixin amb caràcters diferents, i se sembren en nous tubs de brou. Aleshores veurem que moltes de les colònies, en ésser separades del tipus predominant, donen el bell color blau de la piocianina.

Nungester i Vidal han pogut separar, també, de la *Bacteridia carbuncosa*, tota una gama de bacils antracis amb tipus diferent de virulència. Les condicions de temperatura i medi permetrien de continuar la forma de virulència volguda.

Aquests fets demostren que la persistència d'un tipus bacterià és resultat de molts factors. Que unes vegades el predomini d'un tipus inhibeix el creixement de tots els altres. Però de vegades, en comptes d'aquesta inhibició, assistim a una imposició de caràcters. Així ho demostra l'experiència de Griffith : es preparen emulsions d'un pneumococ molt virulent, que es mata per l'acció del calor a 60°. Una quantitat d'aquest pneumococ virulent i mort s'injecta al ratolí, al mateix temps que una emulsió d'un altre pneumococ viu, però avirulent. L'animal es mor en 24-28 hores, i de la sang pot separar-se un pneumococ viu i virulent. S'ha realitzat, doncs, un traspàs de les substàncies virulicides del pneumococ mort al viu. El fet d'interès no acaba, però, ací, ja que el pneumococ viu ha canviat de virulència i de tipus. Així, si hem injectat pneumococ mort del tipus II i pneumococ viu tipus I, el que s'aïlli de la sang correspondrà en les seves característiques al tipus II i continuarà tenint-les mentre conservi la virulència.

El fet queda explicat en considerar que la substància activa específica del pneumococ és un hidrat de carbó que es troba principalment a l'ectoplasma capsular de la bactèria. Aquest hidrat de carbó, en alliberar-se per un fet de desintegració interorgànica de la bactèria morta, va a fixar-se sobre de l'element més afí seu que en aquell moment hi ha a l'organisme, que no és altre que el pneumococ viu inoculat, al que imprimeix les seves característiques.

Aquest fet no és únic, sinó exemple d'una sèrie de semblants descrits en aquests darrers anys.

No s'escapa, segurament, a la vostra agudesa d'esperit la importància d'aquests descobriments, puix que expliquen els motius de les exaltacions de virulència que s'observen en el transcurs de moltes infeccions. Recordeu l'acció que en aquest sentit determinen les malalties eruptives de la infància, la grip, etc., com també que el contacte amb les exudacions del malalt escarlatinós converteixen estrep-tococs no patògens en estrep-tococs hemolítics que tenen totes les característiques de l'estrep-tococ escarlatinós.

No acaben ací, com podeu comprendre, els fets de traspassos, variacions, augments i desaparicions de virulència.

En general és ben conegut que el pas a través d'organismes sensibles augmenta la virulència del germen, i que la conservació en

medis artificials de cultiu o el pas a través d'organismes poc sensibles els transforma ràpidament en avirulents per l'espècie primitiva.

Té interès de conèixer alguns dels mecanismes que pot emprar l'organisme immune per convertir una bactèria patògena en inofensiva, ja que on acabi el paper de l'immunòleg és possible que comenci a intervenir l'epidemiòleg.

Hi ha, a no dubtar, condicions defensives que poden conduir al terme d'una infecció, tot produint la mort de la bactèria; però estem molt lluny de pensar que sigui aquest l'únic mecanisme de curació de les infeccions. Els factors que inhibeixin la reproducció bacteriana o que estimulin el creixement de les varietats no patògenes de la bactèria infectant, arribaran al mateix resultat. Vet ací una experiència que pot aclarir aquest concepte:

A un tub de brou ordinari que té sembrat un B. d'Eberth en germinació de vint-i-quatre hores s'afegeix 1 cc. de sèrum antieberth de títol aglutinant superior a 1/20,000 i 1 cc. de complement pur. Torna a deixar-se el tub a l'estufa, junt amb els controls de cultiu amb brou, sense sèrum ni complement. Transcorregudes vint-i-quatre hores més, es fan plaques i es determina el tipus de les colònies, demostrant-se la gairebé total desaparició de les de tipus S, virulent, i la presència de les de tipus R, en quantitat molt superior a la dels tubs control. El tipus R és ja sensible als mecanismes naturals de defensa.

Aquest fet és absolutament contrari a l'observat per Rowland en 1914 amb el B. pestós i paral·lel al que Griffith i Reiman han descrit en el pneumococ.

Jo tinc interès a citar-los, perquè són la comprovació, una vegada més, dels variables mecanismes que condueixen a la curació de les malalties infectives, i demostren com és necessari que l'esperit s'alliberi de dogmatismes per poder arribar al fons biològic dels fets.

Les experiències abans citades han tingut una comprovació de gran interès epidemiològic, ja que al pas dels gèrmens patògens a través dels individus immunes determina moltes vegades una selecció del tipus R, desapareixent la forma S patògena. Així ho han vist els vacunadors americans, en fer estudis de comprovació de la reacció de Schick en els medis epidemiats per la diftèria. Establint el percentatge de sensibilitat a la diftèria abans i després d'una epidèmia, han pogut veure que, paral·lelament a l'epidèmia de malaltia diftèrica es produïa una epidèmia d'immunitat antidiftèrica que arribava àdhuc als que no havien patit la malaltia en cap de les seves modalitats. Malgrat això, de la gorja d'aquests individus, abans sensibles i ara

refractaris, podia aïllar-se un B. de Loeffler de tipus R, que, suficient per a conferir un cert grau d'immunitat, era incapaç a determinar la diftèria, essent justament la difusió d'aquesta forma la que produïa l'epidèmia d'estats refractaris.

Si la virulència d'un germen pot inhibir-se per aquest mecanisme, pot també exaltar-se quan s'adapti per passades successives a un determinat teixit. Són prou conegudes de tots vosaltres les aportacions científiques de Levaditti i la seva escola, en aquests darrers anys, demostrant la tendència neurotròpia i dermatròpia dels gèrmens, perquè jo vulgui insistir-hi en aquests moments. Per altra banda, s'observa que l'estreptococ aïllat d'una mamitis té una particular tendència a localitzar-se a la mama, reproduint la infecció tipus; que l'*estreptococ viridans* mostra la seva tendència per l'endocardi, i l'aïllat d'un artritis reproduceix la infecció articular quan s'injecta per via intravenosa.

Aquests fets clínics de comprovació diària han rebut una completa demostració per part de les experiències de laboratori que han evidenciat en els gèrmens unes afinitats tisulars que poden crear-se per adaptació o ésser ja particulars i característiques de certs microbis. Levaditti, Turró, Besredka... han esgotat el tema d'aquestes interafinitats entre teixits i bactèria, que porten com a natural conseqüència l'admissió d'estats de resistència específics, també tisulars. És aquest un punt al qual us prego que dediqueu un moment de la vostra atenció : quan s'injecten bacils disenterics vius a les venes d'un conill jove, es veu produir-se un estat disenteriforme característic. L'observació té doble aspecte : d'una banda, les defenses naturals han estat suficients per a lliurar l'organisme d'una infecció de tipus septicèmic; d'altra, el tropisme de la bactèria l'ha dut a una localització intestinal. No volem esbrinar el mecanisme íntim d'aquest tropisme ni les circumstàncies que el provoquen, puix que no interessen de moment al nostre objecte; però sí que volem recordar que pot arribar-se a un estat refractari, vacunant localment el budell per administració per la via gàstrica de bacils disenterics morts. Fracassa la vacunació per via hipodèrmica i triomfa la vacunació per via oral. És, doncs, particularment el budell, sense intervenció de cap altre òrgan, el que crea el seu estat refractari. ¡El teixit més sensible a la infecció fent-se particularment la immunitat sense intervenció de cap altre factor de caràcter general! ¡Sense aglutinines ni sensibilines ni opsonines ni cap dels altres factors que ens revelarien un estat de resistència específica en el sentit clàssic!

Això ens fa veure separades en un mateix organisme, per un fet de tropisme bacterià, les defenses naturals, de la immunitat específica

adquirida. L'immunòleg comença ja a esbrinar, a la llum de l'experiència, allò que el clínic havia definit per la impositiva realitat de la pràctica mèdica, dividint els recursos terapèutics en dos sentits: d'una banda, aquells elements que poden estimular els elements defensius de caràcter general o compensar els que hi manquen; d'altra, l'antigenoteràpia específica, que, quan, en virtut de les afinitats especials abans esmentades, siguin òrgans determinats els que hagin d'aprofitar-se'n, es procurarà que absorbeixin localment i en les millors condicions l'antigen, fent-lo arribar directament. És en virtut d'aquesta directriu que amb la col·laboració de Vidal vam proposar fa alguns anys una tècnica de vacunació antitífica per via gàstrica, emprant gèrmens sensibilitzats per la bilis, l'eficàcia dels quals ha cuidat la pràctica de valorar degudament.

Amb les afinitats normals i adquirides, que artificis tècnics poden sensibilitzar o esmoreir, cal, en un pas més enllà, considerer els mecanismes d'ordre físic o químic que poden contribuir a metabolitzar la bactèria atenent que la seva constitució permet de descompondre-la en els principis immediats fonamentals, assequibles unes vegades a l'acció de les substàncies catabolitzadores normals, encara que altres restin de difícil transformació i persisteixin com a tals molt temps en el medi intern plasmàtic o cel·lular. És possible que per descobrir aquests elements residuals, difícilment metabolitzables, i, per tant, els més estranys a l'organisme i més característics de les bactèries, no tinguem altre reactiu que les bactèries mateixes o llurs productes. Si l'aglutinina no hagués estat inicialment incorporada a una teoria defensiva, que per altra banda cap fet no ha comprovat, és possible que al pensament no se li hagués ocorregut altra interpretació que assimilar-la a una reacció que marcara la persistència d'una substància específica que va eliminant-se molt a poc a poc.

També en aquest sentit unes bactèries se'ns presenten com a elements totalment metabolitzables, i altres, compostes per substàncies, en gran majoria estranyes a l'organisme infectat.

La teoria dels ferments defensius ha de tenir casos concrets en què s'adapti punt per punt a les successives fases d'un estat reactiu; però, ¡que lluny no estarà altres vegades de dur-nos pel camí de la veritat!

No vull entretenir més la vostra atenció descrivint-vos les característiques antigèniques que separen una bactèria d'altra, i encara tipus d'una mateixa bactèria, i les variacions que a cada moment poden ocórrer. Penseu, encara, que en el medi natural les interaccions de les bactèries o la coexistència d'alguns microbis en iniciar-se

un estat infecció, poden donar possibilitats a fets que no tindrien lloc si actués cada element per separat.

La fuetada inicial de molts virus filtrables sobre les bactèries més corrents, l'acció de l'estafilococ possibilitant la infecció tetànica, el *B. perfringens* envaint l'organisme del malalt tifòdic segons ha descrit Weinberg, l'inofensiu *B. prodigiosus* obrint la porta a la infecció que ha de produir el B. de l'edema maligne...

Amb aquesta massa llarga exposició de fets no intento altra cosa que deixar al descobert les dificultats amb què ha de topar l'explicació que tingui per base la intervenció de l'antigen bacterià.

## PART CINQUENA

*Valoració quantitativa dels fenòmens immunògens.* — La intervenció del sistema nerviós en les reaccions específiques. Espècie i tipus d'immunitat. Eventualitats que poden presentar-se en entrar en conflicte una bactèria i un organisme. Efectes lítics de les secrecions externes. Intervenció de l'antigen en la immunitat local de les mucoses. L'antigen-tap. Estudis de Magheru sobre afinitat i velocitat de fixació en les reaccions antígeno-anticòs. Experiències de fixació en els animals vacunats per via oral. Metabolisme local de l'antigen. Conseqüències immunògenes que en resulten. Alergia. Formació d'anticossos. Experiències de formació local d'anticossos. Importància que sobre el títol aglutinant i altres fenòmens immunògens té la persistència del dipòsit antigènic. Experiències de González i Vidal.

En l'apreciació dels fenòmens defensius cal tenir en compte, al costat de totes les variables circumstàncies qualitatives, la valoració quantitativa dels fets. Un bacil de Koch d'origen boví produirà al cobai una tuberculosi visceral o ganglionar, mortal o regressiva segons el nombre i la via d'ingrés del gèrmens dins l'organisme. Un sèrum serà desensibilitzant o provocarà una reacció anafilàctica mortal segons la dosi i la via per la qual s'administri. Quan l'experimentador de laboratori vol saber el poder patògen d'un microbi, estableix d'ordinari la seva base de treball cercant un animal sensible i un germen virulent i precisant les condicions quantitatives d'infecciositat i les matisacions de porta d'entrada. El clínic ha de valorar encara el moment i les circumstàncies de l'home infectat, el seu tipus reactiu, la influència dels factors nerviosos i morals, el paper que juga l'edat i moltes altres contingències, importantíssimes en la malaltia, que escapen als treballadors de laboratori. Poc a poc, però, van reduint-se també al terreny experimental moltes d'aquestes concauses. Les primeres recerques de Metalnikow, referents a la intervenció del sistema nerviós en la regulació immunògena, van ésser rebudes amb gran reserva. Aquest treballador, en unes demostracions posteriorment comprovades per Ostrovskaya,

va assimilar-se les cèlebres descobertes de Paulow sobre els reflexos condicionats. Injectant antigen periòdicament i produint al mateix temps una forta excitació externa de l'animal, s'arriba a un lligam sincrònic d'ambdues excitacions, que fa ulteriorment possible, per la producció d'una sola, determinar els efectes reactius interns que corresponderien a l'altra. Així, poden obtenir-se per influències purament nervioses, variacions leucocitàries o de títol aglutinant. Molts autors americans han produït experimentalment excitacions o depressions simpàtiques estudiant la influència que podien tenir en el desenvolupament d'infeccions latents, l'emoció, el fred i els canvis de règim de treball o alimentici.

Com veieu, la variabilitat de circumstàncies depenents de l'organisme infectat se sumen a la variabilitat d'acció antigènica; cal, però, considerar el tipus clínic de cada malaltia infecciosa com a resultant d'una munió de factors que van deixant marcat amb el seu segell particular la successió de fenòmens que condueixen a la resposta definitiva que dona l'organisme al fet infecciós. Voldriem saber exposar a la vostra consideració les possibles eventualitats de l'antigen en la seva relació amb l'home.

Si la bactèria o toxina és sensible als mecanismes exteriors defensius, la infecció o la intoxicació no tindrà lloc. L'antigen no ingressarà dins l'organisme, i cap dada no ens permetrà de saber que el contacte infecciós hagi ocorregut. Està ben demostrat que les llàgrimes, la saliva, el mucus nasal, la secreció gastroduodenal i la suor tenen propietats lisògenes que poden posar-se de manifest àdhuc in vitro i a dilucions molt elevades.

Si el germen ha resistit l'acció d'aquests elements i arriba al parènquima mucós, poden produir-se moltes contingències.

Pot, a la manera de qualsevol partícula estranya, ésser fagocitat per les cèl·lules epitelials o connectives, per les cèl·lules de l'endoteli o els leucocits. Aquest sol fet ja ens indica un intertropisme entre la bactèria i els teixits, primera acció immunitària que pot acabar aquí sense dur el germen a una desintegració metabòlica ulterior que completi el procés immunitari. En aquest cas, la bactèria, fagocitada a la manera com queden retingudes les partícules de carbó en l'antracosi, pot persistir molt temps dins del protoplasma cel·lular, i si per aquesta circumstància queden neutralitzades les possibles afinitats fixadores de la cèl·lula en front de nous gèrmens, restarà constituïda una barrera on l'antigen tindrà la significació d'un tap que obturi les possibles portes d'entrada a una infecció més virulenta.

En aquesta circumstància la bactèria actua com a factor immu-

nogen passiu. Però pot, encara, cultivant en el límit que constitueixen les cèl·lules mucoses i llurs secrecions, lliberar productes que, com l'antivirus, havien semblat a Pasteur els únics elements efectius de la immunitat adquirida. S'observa aleshores en el teixit mucós que manté el parasitisme bacterià, l'efecte inhibidor que demostren aquestes substàncies en els medis de cultiu en què ha germinat un estafilococ, per exemple. L'estat de resistència total o parcial a noves infeccions ve subordinat aleshores a la persistència del focus productor d'aquests elements inhibidors. Són molts els estats d'immunitat d'aquest tipus, i he de citar-vos, com a més frapants, el que observem en la infecció tuberculosa i en la sífilis. En aquests casos la desaparició de l'antigen va ràpidament seguida del retorn a les condicions primitives de sensibilitat.

L'apreciació quantitativa de les afinitats entre el germen i les mucoses és de gran valor en les resultants infectives o immunitàries. Magheru ha demostrat que el temps emprat a fer-la efectiva ha de considerar-se amb independència del grau d'afinitat; és a dir, que cal tenir en compte el tropisme i la velocitat de fixació; i encara, si la mucosa pot destruir el germen, la velocitat de fixació i d'inhibició de la vida bacteriana. Procurarem aclarir aquest concepte amb un exemple: Un bacil d'Eberth arribat a la llum del budell, germinarà produint bacils suficients per saturar totes les possibilitats fixadores i destructores cel·lulars abans que la mucosa hagi tingut temps de fixar i destruir els primers microbis arribats. D'això en resultarà un bloqueig de porta d'entrada i la infecció consegüent. Hem procurat reduir a experiència aquestes circumstàncies en la següent forma: Preparem una sèrie d'animals vacunats per ingesta en front del B. d'Eberth, segons la nostra tècnica de sensibilització per biliatge bacilar. Una sèrie paral·lela d'animals sense vacunar s'utilitza com a control. A tots els animals s'injecta a dins de la darrera porció del duodè una quantitat de bacils d'Eberth vius, de 1,000 milions de gèrmens emulsionats en 5 cc. de solució salina. En els animals vacunats pot observar-se, des de pocs minuts després de fer-se la injecció, una ràpida congestió del tram de budell inoculat. La majoria de bacils són absorbits per les cèl·lules de la mucosa, i llur nombre va disminuint en la llum del budell, mentre augmenta la quantitat en els controls, on s'aprecia, algunes hores després, una intensa reacció congestiva.

Un fet paral·lel regula l'eficiència vacunant de les emulsions biliares. La sensibilització per la bilis fa possible que la fixació de la vacuna tingui lloc abans que l'acció digestiva o el peristaltisme hagin intervingut desplaçant o modificant l'antigen.

Citem aquests exemples per demostrar de quina manera petites variacions quantitatives de fenòmens que semblen secundaris poden alterar la resultant infecciosa.

La fixació pot ésser ulteriorment continuada per la cèl·lula amb una resposta metabòlica. El teixit en aquest cas no es comporta de la manera químicament passiva que hem descrit fins ara, sinó que a l'acte físic d'absorció succeeix una resposta digestiva del tipus descrit per Turró. També ací hem de consignar la importància que caldrà donar a l'ordre quantitatiu del fenòmen. La desintegració de la bactèria podrà ésser total, aprofitant la cèl·lula, per a la seva nutrició, les substàncies bacilars i eliminant completament els productes de la catabòlia, o bé restaran dins del soma cel·lular algunes substàncies estranyes a l'organisme i no metabolitzables.

Un exemple frapant del primer cas ha estat exposat per Metalnikow, estudiant les condicions de defensa immunògena en les larves de *Galleria mellonella*; la cèl·lula desintegra i llança els restes bacil·lars, sense conservar cap record químic d'aquest contacte. La defensa és perfecta, sense que pugui observar-se la presència d'anticossos de cap mena. La bactèria perd la seva personalitat, per convertir-se en un compost d'hidrats de carbó, grasses i albuminoides aprofitable per l'organisme. La resultant, en aquest cas, és igual a la que produiria a l'home una injecció de gelatina.

Si la desintegració no és perfecta i resten porcions químiques bacil·lars a dins l'organisme, assistim a tota una gradació de fenòmens, que descriurem amb més detall.

Turró, guiat per un principi filosòfic, considerava inadmissible que la cèl·lula pogués incorporar i fixar entre els seus elements constitutius a substàncies estranyes a la seva pròpia matèria, ja que això equivalia a admetre el canvi indefinit de les espècies. Per part meua he de declarar que, sense capacitat per a aprofundir en aquest problema, una cèl·lula immune és quelcom diferent a una cèl·lula normal, i havent-hi variació, no sentim cap escrúpol a admetre una assimilació de substàncies heteròlogues.

Per tant, en aquesta fase local de l'antigen, la cèl·lula reté per més o menys temps les substàncies producte del metabolisme bacterià. Si les llança als plasmes, podran ésser al seu torn fixades per altres teixits que puguin fer una desintegració més profunda, o eliminades junt amb la cèl·lula que l'ha fixat.

En aquest cas, la substància bacil·lar retinguda conservarà totes les afinitats amb l'antigen original, i en augmentar la capacitat de fixació específica de la cèl·lula, motivarà que en arribar a l'organisme

una nova quantitat, sigui aquest absorbit pels teixits sensibilitzats, en quantitat molt superior a la normal. D'això derivaran tots els fets d'alergia que tots sabeu que són majors en intensitat i duració a mesura que l'antigen és més complex. Recordeu que les substàncies al·lèrgitzants per excel·lència són : el pol·len de les plantes, els cabells, la caspa, les llavors de maduixa, certes bacteries i entre elles el b. de Koch.

Block ha demostrat que podia empeltar-se la pell d'un animal sensibilitzat a un altre, conservant aquest teixit el seu grau de sensibilitat durant el temps que podia demostrar-se en els controls. Això indica ben clarament que la substància al·lèrgitzant queda retinguda per la cèl·lula. D'altra banda, Soituz ha donat un bon exemple de què els antigens lleugerament modificats conserven l'afinitat amb l'antigen primitiu. Així, si a una mescla neutra de sèrum antidiftèric i toxina diftèrica s'afegeix anatoxina diftèrica, es trencarà la unió toxina-antitoxina per anar la primera a ajuntar-se amb l'anatoxina.

En una fase més avançada d'aquesta convivència antigeno-cel·lular, la substància estranya, unida als productes normals de secreció cel·lular, pot vessar-se als plasmes i, com dèiem abans, acabar el seu metabolisme en un altre grup de teixits. Hem procurat estudiar això disposant els següents experiments : Una emulció de *M. melitensis* morts per escalfament a 58°, s'injecta en petita quantitat a dins del dermis de l'orella d'un conill. Cada sis hores es practiquen petites extraccions de sang de la vena eferent del lloc inoculat i d'un altre territori sanguini qualsevol. Des de les vint-i-quatre hores és possible apreciar un lleuger títol aglutinant en la sang eferent de la zona inoculada, essent negatiu en la corresponent de la circulació general. Posteriorment, des de les trenta-sis a quaranta-vuit hores el títol aglutinant de les dues sangs és positiu, encara que més alt el de l'orella inoculada. Després d'aquest temps, tots els títols són iguals.

Això, al nostre entendre, demostraria en primer lloc la fixació de l'antigen i l'elaboració local d'anticossos. Aquesta elaboració duraria tot el temps que persistís el dipòsit local d'antigen i no seria sinó una forma d'eliminació d'aquest. Per vacunacions locals successives podria augmentar-se la capacitat transformadora dels teixits. Així, per exemple, quan es fan vacunacions antitífiques per via gàstrica es produeixen aglutinines de manera molt més ràpida que per via subcutània, però a un títol molt petit, ja que la quantitat d'antigen bacterià fixat per les cèl·lules ha estat exactament el que corresponia a les seves afinitats. Però si a un animal així vacunat s'administra una injecció per via intravenosa, dóna un títol aglutinant altíssim, en comparació

a l'obtingut en els controls. Aquesta experiència de Gonzàlez i Vidal demostra ben clarament la sensibilització que ha operat l'antigen administrat localment per via gàstrica.

El primer contacte de l'antigen amb l'organisme es manifesta, doncs, per tota una sèrie de possibilitats, que van des de la inhibició d'afinitats per saturació, a la formació local d'anticossos, que l'experiència permet de pensar que no són altra cosa que una forma d'eliminació de l'antigen, i des de la immunitat per formació d'antivirus a la hipersensibilitat creada per la retenció tisular de partícules antigèniques de difícil transformació.

Hem de recollir, encara, la significació que cal donar a un element, la intervenció del qual en els processos immunògens ens sembla indubtable. Ens referim al bacteriòfag de Twort i de d'Herelle. Aquest element apareix en la convalescència de la tifoidea, disenteria bacil·lar, peste, etc. Es troba en les pústules de la vacuna als darrers dies de la seva evolució i quan ja el teixit ha superat el procés infectiu. El seu origen resta fosc, encara que una sèrie de fets ens permeten de pensar que deriva, com els anticossos, de restes d'antigen transformat en el seu contacte amb l'organisme.

## PART SISENA

*L'ingrés de la bactèria al medi intern.* — Procés destructiu i eliminatiu natural. Valor de l'acte fagocitari. La immunotransfusió de Wright. Petita duració de les immunitats que tenen per base la hipersensibilització leucocitària. El leucocit agent distorsiu i vehicle d'antigens. Raritat de la reproducció bacteriana en el medi hemàtic. Paper fixador dels òrgans o teixits sensibles. Importància clínica d'aquests fets.

Hem arribat en el nostre estudi a deixar l'antigen, fixe o parcialment metabolitzat, en contacte de les cèl·lules mucoses o dels teixits sensibles. Per això hem hagut d'apreciar una sensibilitat de fixació que no és comuna a totes les infeccions o en tots els moments d'una mateixa infecció, fent possible que molts gèrmens arribin al medi intern, produint algunes de les següents contingències : Que els mecanismes naturals defensius cito-humorals, tan ben descrits per l'escola de Metchnikoff i de Bordet, el destrueixin ràpidament. O bé que es produeixi una eliminació pels sistemes hepato-intestinals en la forma estudiada per Calmette i Guerin en la infecció tuberculosa, i per Ribadeau Dumas en la tifoidea. O una eliminació estomaco-duodenal, com ha observat Ramon, Povici i Phocas amb el *B. piocànic*. O a través de l'apèndix, en la forma demostrada per Charles Richet fill; etc. Són mecanismes naturals que interessen d'una manera complementària al nostre estudi.

Suposem, ara bé, algun dels casos més freqüents de fracàs defensiu i, per tant, de malaltia. Després que una bactèria travessa la barrera epitelial, tres circumstàncies poden produir-se : que perdi el contacte amb el teixit mucós de porta d'entrada i que penetri dins la sang, o bé que continuï en el teixit cutani, mucós o subcutani, des d'on, en reproduir-se, envairà accessòriament la sang, i des d'aquí ésser eliminada sense desintegrar, fagocitada per una cèl·lula leucocitària, o que sigui fixada per un teixit sensible. La fagocitosi, al seu torn, pot ésser completada per un acte digestiu, i aleshores no hi ha problema,

però poden quedar dins del leucotit restes antigèniques, com les que estudiàvem abans en els teixits, que sensibilitzin aquest element en front de futures invasions del mateix germen. Peterson, Salimbeni, Marginesu i Metermayer han demostrat que traslladant els leucocits d'animals vacunats en front de certes infeccions piògenes a animals nous, s'aconsegueix prevenir-los contra l'acció de dosis mortals d'aquests gèrmens. És aquest mecanisme el que ha servit més recentment a Wrigth i la seva escola per proposar els assaigs terapèutics d'immuno-transfusió.

Els leucocits així sensibilitzats tenen un gran valor, car actuen com a glàndula immunògena mòbil. Però llur ràpida destrucció fa que la immunitat d'aquest tipus no sigui durable. La dificultat d'immunitzar contra els processos piògens amb una immunitat de llarga durada és prou coneguda perquè hàgim de fer altra cosa que recordar que els processos estafilo i estreptocòccics, els enterocòccics i gonocòccics, que tenen per base defensiva l'acció leucocitària, són de totes les infeccions les més difícils a prevenir per recursos immunògens.

Altres vegades l'acte fagocitari del leucocit no té una continuació metabòlica, i la bactèria troba dins del soma cel·lular un lloc adaptat a la seva reproducció. Les malalties protozoàries, el Kala-azar i la infecció tuberculosa són clars exemples d'aquest tipus. Com també podem observar infeccions autoesterilitzables o leucocits per als quals la destrucció bacteriana comporta a la vegada la seva mort. Bona prova en teniu d'això amb els processos piògens que requereixen la intervenció del cirurgià per resoldre una contingència mecànica constituïda per una col·lecció purulenta quan moltes vegades l'element bacterià ha estat ja destruït.

El leucocit es converteix a voltes en un evident element distorsiu, perquè fagocitant la bactèria sense capacitat per a metabolitzar-la, l'aparta del teixit en condicions de produir una immunitat útil. Altres vegades, perquè en virtut de la seva intervenció es constitueixen metastasis inflamatòries llunyanes del focus infectiu principal.

Hem pogut estudiar recentment el paper leucocitari en la infecció experimental del conill amb bacil tuberculós aviar. El polinuclear o el monocit recullen, a voltes en grans quantitats, els bacils del lloc on han estat depositats i els duen a la melsa i el fetge, en els quals òrgans són recollits per les cèl·lules del sistema reticle-endotelial, on el b. tuberculós pot germinar abundantament o bé destruir-se.

Fins ara hem vist en el leucocit dues possibilitats : la de fagocitar i destruir la bactèria, i la de fagocitar i ésser destruït per l'acció tòxica bacilar. Pot cabre, encara, entre altres moltes, la possibilitat que en

arribar a un teixit que tingui per l'antigen una afinitat superior a la seva, s'alliberi de la càrrega bacil·lar. Això ens duria a estudiar els mecanismes de l'exocitosi, que ens apartaria un bon xic del nostre tema.

Descartat el factor leucocitari, la bactèria arribada a la sang es difon per tot l'organisme, constituint un focus de reproducció en el teixit dotat, com dèiem abans, de propietats fixadores. Àdhuc en infeccions com la carbuncosi, que semblava de tipus reproductiu hemàtic, ha estat assenyalada l'existència constant d'un focus, que en aquest cas, com ha demostrat Besredka, és la pell.

Això ens porta a considerar amb més precisió quin és en definitiva el paper dels teixits en el procés de fixació i aprofitament de l'antigen.

L'exposició d'una experiència que hem fet fa algun temps i que recentment s'ha conegut amb el nom de fenomen de Schwarzmänn, aclarirà aquesta qüestió : Injectem a dins del teixit dèrmic de l'orella d'un conill, mig cc. d'un cultiu de tres dies en brou de *M. melitensis*, mort per l'acció de la calor a 60° durant mitja hora. Vint-i-quatre hores després s'injecta, per via intravenosa, 1 cc. del mateix cultiu, però sense tractar per la calor. Molt aviat es produeix a l'orella, primerament inoculada, una intensa reacció flegmàsica, que pot arribar fins a la producció d'una escara. Si practicant una incisió en aquesta zona flegmàsica es recull una petita quantitat de l'edema existent i es practiquen sembres, pot observar-se que gairebé tots els *M. melitensis* vius inoculats per via intravenosa han estat localitzats en el teixit corresponent a la injecció primitiva, ja que la prova feta en altres territoris resulta negativa. Schwarzmänn no ha pogut arribar a precisar exactament la naturalesa del fenomen, perquè, no practicant aquestes sembres, se li ha escapat que era la bactèria viva qui arribava pel mecanisme de la prèvia sensibilització a fixar-se en excés damunt del teixit en vies de vacunació, produint la congestió o escara. Referim aquesta experiència perquè més que cap altra orientarà el mecanisme de les lesions que es veuen produir en els teixits considerats com a porta d'entrada. La infecció tífica, la pneumònia o la sífilis són bons exemples d'aquesta modalitat. Si un bacil d'Eberth, un treponema o un pneumococ arriben en contacte amb les cèl·lules epitelials o subepitelials mucoses, poden, en el curs de la seva reproducció, ésser en part fagocitades per leucocits, que les traslladaran al medi intern i en part metabolitzades per les cèl·lules mucoses. Si la fagocitosi no destrueix el germen, aquest, reproduint-se, arribarà un moment en què serà de nou vessat al torrent circulatori. Mentrestant, les cèl·lules mucoses que havien contactat primer amb ell contreuran una hipersensibilitat, una alergia, variable, segons han mostrat Debré

i Paraf, amb la quantitat d'antigen que hagin absorbit, i que serà motiu que al seu entorn es fixin els antigens circulants segons el mecanisme apuntat anteriorment. D'això en resultarà una intensa acció reactiva local, que conduirà al xancre sifilitic, a les plaques de Peyer o a la pneumònia, sobrevinguts posteriorment al procés de generalització.

El pas d'un antigen pel medi intern es manifesta per la presència d'anticossos. Quina és la significació d'aquests elements? Defugint generalitzar, direm, com per als leucocits, que la utilitat de llur funció és molt variable. Si deixant de banda aquest concepte utilitari volem esbrinar la seva naturalesa íntima, direm que l'anticòs és per a nosaltres la forma eliminativa de l'antigen. La seva *especificitat*, inclús en elements del mateix grupus, les seves variacions quantitatives en relació amb la quantitat d'antigen injectat, el poder-se desenvolupar en un mateix animal diverses corbes d'anticossos sense influenciar-se mútuament, i, sobretot, l'aportació feta per Metalnikow, demostrant que els organismes vacunats que poden resistir una infecció mortal per un organisme nou, quan són injectats a dosis massives presenten una susceptibilitat i moren més aviat que els animals controls, la qual cosa demostraria en definitiva una suma de l'acció tòxica dels antigens.

## PART SETENA

*Funció antitòxica.* — Tipus de reacció que s'estableixen en la infecció natural. Toxina-antigen i toxina-anticòs. Mecanismes antitòxics. Possibilitat de recobrar la toxina i l'antitoxina d'una mescla neutra. Funció antiendo-tòxica.

He d'acabar aquest treball, orientat a valorar l'aportació de l'antigen en la immunitat adquirida, per l'estudi de la funció antitòxica. L'aspecte general en què m'he permès de presentar-vos la qüestió, m'ha fet deixar una mica al marge assumpte de tanta transcendència pràctica. És possible que en el fons sigui poc diferent als mecanismes apuntats abans : les toxines poden no absorbir-se o neutralitzar-se per les mucoses. O, si ingressen al medi intern, poden ésser metabolitzades totalment o eliminades sense modificació o destruïdes parcialment, deixant, amb tot, restes antigèniques, que seran la base de la immunitat antitòxica. La toxina pot segregar-se lliurement per la bactèria o resultar d'una prèvia desintegració microbiana; difondre's pel medi intern o fixar-se electivament per certs teixits; arribar en quantitats metabolitzables, o en proporcions inhibidores de tota funció cel·lular reactiva. Deixarem de banda totes aquestes qüestions, per procurar explicar el mecanisme íntim de l'acció antitòxica. Per això hem de suposar l'ingrés de la toxina a dosis progressivament creixents, que permetin, per tant, una reacció neutralitzant, tal com passa en la diftèria o el tètan, que es curen, o en la immunització artificial dels animals per obtenir un sèrum terapèutic.

La injecció subcutània d'una petita dosi de toxina va seguida d'una difusió als teixits veïns del lloc on ha estat injectada i de l'absorció pel medi intern de la quantitat que depassi aquesta condició fixadora. És ben conegut el fenomen de Schultze, que demostra la presència d'una zona d'extinció de l'exentema escarlatinós que respon al lloc on prèviament a la malaltia s'havia inoculat sèrum de

convalescent o toxina estreptocòccica. Aquesta neutralització local demostra una fixació de l'antigen i una elaboració local d'antitoxines que resten fixades al teixit que les ha produïdes.

Si la injecció es fa per via intravenosa, és possible que escapi a l'experiència el lloc productor d'antitoxina, però aquesta pot trobar-se al sèrum quan la quantitat de toxina injectada és relativament grossa. Des d'aquest moment assistim a tota una correlació de factors que fan pensar que l'antitoxina deriva de la toxina, no per un estímul que creï una resposta d'un teixit, sinó per un fet metabòlic que converteix la toxina en un element atòxic, que continua tenint afinitats amb la toxina original, tal com descrivíem abans entre la toxina i el seu derivat atòxic, l'anatoxina.

La funció antitòxica es divideix en dues parts : La primera converteix la toxina en un compost atòxic. Per la suma de la toxina i l'antitoxina s'arriba a un complex, on cada element continua servant les seves particularitats químiques, encara que un mecanisme absortiu les hagi neutralitzades. No he de citar la munió d'experiències que demostren la possibilitat de recobrar la toxina i l'antitoxina d'una mescla neutre d'aquests elements. Fixeu-vos, però, amb la importància que té per a l'organisme que el teixit sensible pugui anar fixant la toxina a mesura de les seves capacitats, per convertir-la al seu torn en antitoxina, i que arribi al teixit en la quantitat convenient i no en la que li imposaria una injecció forçada, per exemple, sinó hi hagués anticossos en el sèrum. És pel fet d'aquest antigen elaborat i segregat als plasmes, d'aquesta antitoxina, que l'animal tolera dosis de toxina cada vegada més grans.

La segona part de la funció antitòxica transforma la mescla toxina-antitoxina en compostos més senzills eliminables. Aquest metabolisme l'operen les substàncies normals del sèrum i dels teixits que tenen el seu tipus en el complement o alexina.

Justifiquen aquest punt de vista una sèrie de raons que en part ja hem exposat. Ramon, que manifesta també l'opinió que l'antitoxina deriva directament de la toxina, ha vist que en les hiperimmunitzacions fetes als animals amb finalitats industrials per obtenir sèrums terapèutics, la quantitat d'antitoxina és directament proporcional a la dosi de toxina injectada. Ha pogut observar que si junt amb la toxina s'injecten substàncies estimulants o excitants cel·lulars, com la tapioca o el sulfat d'alumina, la producció d'antitoxina es fa més ràpidament i a un títol molt alt, però que aquesta acció estimulante és solament possible en els moments en què l'antigen es metabolitza. Si, transcorreguts alguns dies de la injecció de toxina,

s'injecten aquestes substàncies, no tant sols no fan augmentar el títol antitòxic, sinó que el fan disminuir ràpidament. Això significaria que quan l'organisme està en treball de metabolitzar un antigen convertint-lo en antitoxina, totes les substàncies estimulants serviran a augmentar el valor antitòxic. Si quan l'antitoxina està formada, i l'organisme poc a poc, en virtut d'una funció metabòlica normal, va eliminant-la, s'administren aquestes substàncies estimulants, com que en aquest cas ho seran de la funció que està en curs dirigida a convertir l'antitoxina en compostos eliminables, el títol antitòxic del sèrum baixarà més ràpidament. Cap recurs no servirà per revaloritzar un títol antitòxic en baixa. Solament una nova dosi de toxina farà remuntar ràpidament i sempre en proporció relativa a la quantitat de toxina injectada al títol específic d'un sèrum.

Si, com dèiem abans, un animal s'immunitza a la vegada en front de diverses toxines, a la injecció de cada una d'elles succeeix un augment del valor antitòxic corresponent, sense que els altres títols sofreixin cap variació en llur corba d'augment o descens. No hi ha, doncs, les suplències d'estímul que podrien esperar-se si la funció antitòxica es considerés com a un mecanisme creat per destruir la toxina i els productes de secreció dels quals no necessitessin, com a primera matèria, la substància tòxica.

Aquestes raons ens semblen suficients, i no vull cansar-vos amb altres, per justificar aquest punt de vista.

En la infecció natural per gèrmens endotòxics la lliberació de la toxina exigeix la prèvia destrucció de la bactèria. L'acte antitòxic comença quan ha finit l'acte bacteriolític. Això vol dir que en aquestes infeccions cal separar dos tipus d'immunitats que poden estar ben deslligades, i que demostren les múltiples circumstàncies que s'han de tenir en compte per arribar a la intimitat del procés patogènic de les malalties infeccioses.

En un treball publicat l'any 1927, estudiant la patogènia de la infecció tífica, buscàvem d'interpretar la relació entre l'abundància de bacils d'Eberth al budell i a la sang, al començament de la infecció, i l'absència de símptomes clínics importants; la coincidència dels moments de major gravetat amb la presència dels anticossos plasmàtics. És a dir, que la major intoxicació i la simptomatologia més greu coincideixen amb els moments en què ja s'havia establert, d'una manera ostensible, un estat defensiu.

Aviat veiérem que calia apreciar dos actes immunògens. Els anticossos que apareixien demostraven el primer. Però fruit d'aquest era la lliberació de substàncies endotòxiques bacil·lars, en front de

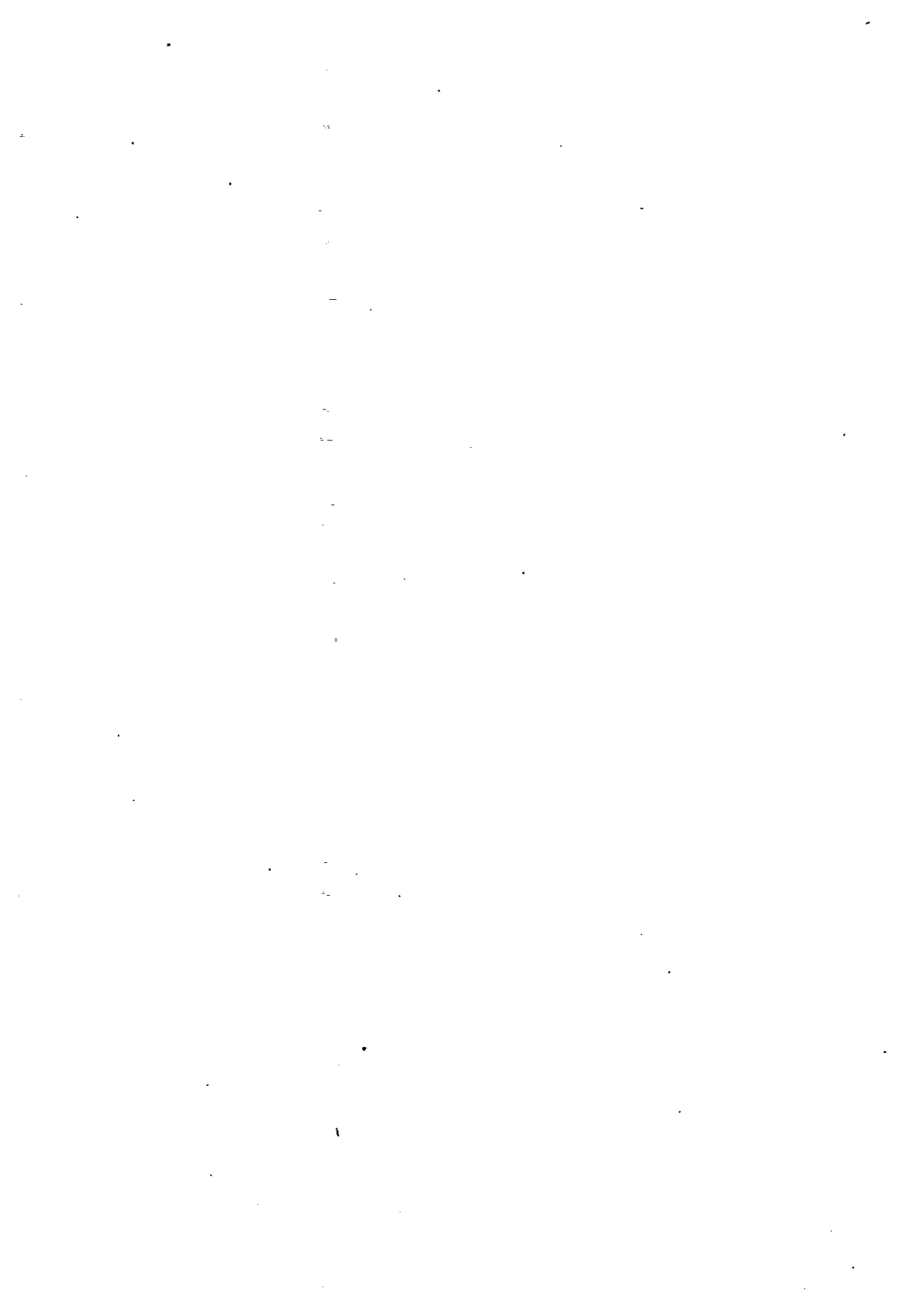
les quals calia iniciar-se un segon procés. La demostració correcta d'aquesta separació de funcions, a partir d'un antigen complexe, que, com a fruit d'una primera desintegració, deixa nous antigens lliures, l'aconsegüem injectant als conills hematies de be, determinant cada dia els títols hemolítics que s'obtenien i valorant també el títol de la mescla de tots els sèrums que s'havien anat separant cada dia. El valor hemolític d'aquesta mescla era superior en la proporció de 100 a 1,000 al del valor més alt obtingut aïlladament. Aquesta experiència demostra, encara, el valor d'aquesta segona acció que actua damunt dels anticossos, per metabolitzar-los en elements ja eliminables. Sense aquesta acció el títol específic dels sèrums seguiria una línia constantment ascendent. Per això quan separem un sèrum reactiu d'un primer grup antigènic el lliurem d'aquesta acció destructiva, i fent això és possible d'obtenir in vitro una mescla en condicions d'activitat difícils en el medi natural.

Senyors Acadèmics : Hem procurat, a través dels nostres modestos coneixements i de la nostra reduïda experiència, seguir la marxa de l'antigen a través de l'organisme, tot esbrinant una mica en les seves condicions de variabilitat. Nos fets se succeiran, que aniran fent llum dins les tenebres biològiques. Us prego que mentrestant acolliu aquest treball amb benvolença, puix que arriba a vosaltres, no amb l'esperit d'establir la veritat, sinó de cercar-la.

He dit.



PARLAMENT DE RESPOSTA DE L'ACADÈMIC NUMERARI  
DOCTOR PERE GONZÀLEZ



Senyors Acadèmics:

He de fer ressaltar la importància que significa per a l'Acadèmia de Medicina i per al nostre món científic la consagració d'un nou acadèmic. Importància plena de responsabilitat per a l'Acadèmia que assigna un dels seus llocs d'honor al treball de col·laboració d'un nou membre; per l'estament mèdic barceloní en situar un dels seus elements allí on per la seva maduresa científica pot donar més relleu a la constant aportació dels metges a l'obra del progrés humà; i, finalment, per l'acadèmic nomenat, que inicia des d'aquest moment una nova etapa de treball, l'harmonia de to del qual ja no podrà variar. El dia d'avui ho és de joia, perquè la classe mèdica, l'Acadèmia i el recipiendari han reeixit en un moment de la seva vida. Permeteu-me que, dibuixant-vos la figura científica del doctor Domingo, porti al vostre esperit la ferma justesa d'aquesta joia.

El nom del doctor Pere Domingo és prou conegut en els cenacles científics del nostre país i de l'estranger, perquè jo vulgui descobrir-vos-el. Cursà els seus estudis de medicina a la Facultat de Barcelona, i la seva aportació científica començà quan tot just estudiava el quart any. Junt amb el professor Nubiola, publica treballs a la Societat de Biologia de Barcelona, de la qual avui és digne President. D'aquesta primera època són les seves aportacions sobre el sincici placentari, l'origen de les cèl·lules paraluteíniques i dels elements genètics. Inicia les inquietuds d'ordre bacteriològic amb una contribució a l'estudi de la placenta leprosa, que li serveix per a fer suggestions d'ordre patogènic. Aquest treball, junt amb dos més sobre els illots de Langerhans del pàncreas i la patogènia de l'ulcus gàstric, fets en col·laboració amb el doctor Trias Maxencs, li valen uns premis creats per l'Acadèmia i Laboratori de Ciències Mèdiques de Catalunya, per tal d'estimular entre el jovent l'afany per les recerques científiques.

Domingo no havia acabat encara els seus estudis professionals quan començà a treballar al Laboratori Municipal del Parc. Aquí la

influència del mestre Turró el decanta definitivament cap a les disciplines bacteriològiques i l'inicia en el camí que ha de conduir-lo a la situació científica que avui ha assolit.

Una preparació sòlida, una tècnica impecable i una intel·ligència poc comuna, posades a contribució d'una enèrgica voluntat, expliquen per què l'obra de Domingo és de gran volum i no menor densitat a pesar de la seva joventut.

Duraria molt el meu parlament si volgués exposar-vos totes les aportacions de Domingo al progrés bacteriològic. Gairebé tots els problemes que han captivat en aquests darrers anys l'atenció dels immunòlegs i bacteriòlegs han merescut la fructuosa aportació del nostre amic. Comença col·laborant amb Turró, i quan mor el Mestre, continua amb tota fe el treball, cercant interessar en l'escola immunològica catalana tots els valors que van produint-se.

L'Acadèmia i Laboratori de Ciències Mèdiques el nomena professor de bacteriologia, i les seves lliçons en aquella casa estan plenes d'un modern objectivisme.

En aquesta obra científica i docent suma les seves activitats d'ordre sanitari. Al Servei de Sanitat de la Mancomunitat de Catalunya realitza Domingo una important campanya de sanejament antipalúdic al Baix Llobregat, que és coronada del més feliç resultat. Les seves publicacions sobre aquestes matèries són recollides en les publicacions del Comitè d'Higiene de la Societat de Nacions.

Ha col·laborat activament amb clínics notables de la nostra ciutat, per tal d'aclarir punts foscos en l'etiologia, diagnòstic i tractament, portant-lo els seus coneixements a ésser una autoritat en l'especialitat de malalties infeccioses que conrea. Cal fer destacar d'una manera especial la important col·laboració a l'obra antituberculosa que orienta a la nostra terra el doctor Sayé.

És notable, encara, per com és de voluminosa i per la influència que ha significat en el nostre món mèdic, la seva constant labor a les Acadèmies, i la que, constituint un grup selecte, ve fent des de *Revista Mèdica de Barcelona*.

Domingo, membre de la Junta Provincial de Sanitat i Vice-president del Consell Tècnic de Sanitat de la Generalitat de Catalunya, està portant a terme una obra, poc coneguda encara, però que el revela com a element organitzador i director de gran vàlua.

De propi intent he deixat per a l'últim d'aquesta part del meu treball la influència de Domingo sobre el Laboratori Municipal. Allí és on duu a terme la seva obra més important de treball diari, d'investigació i, sobretot, d'apostolat docent. Moltes de les tècniques preconitzades

per ell són d'ús normal al nostre Laboratori. Citarem, entre les més notables, la preparació de la vacuna antitífica «per os», el mètode de la qual porta també el nom de Vidal, preclar home de ciència de la nostra casa pairal.

De tots és ben coneguda la influència que la vida del mestre Turró va tenir sobre la formació científica de les nostres generacions de metges, veterinaris i farmacèutics. La Casa del Parc — nom amb què es coneixia entre els iniciats el Laboratori Municipal — serà recordada sempre amb malenconiosa alegria per tots els que durant els primers lustres del segle actual reberen els ensenyaments o consells, o disfrutaren senzillament del curt diàleg diari amb el gran Mestre.

Domingo, voltat dels seus col·laboradors i deixebles, recorda en molt a Turró : anima llurs iniciatives, resol llurs problemes tècnics o els aconsella per tal que els resultats assolits tinguin la vàlua científica necessària.

El treball que acabeu d'escoltar revela, a part la seva condició científica, de què ja parlarem després, aquesta facultat animadora. És plaer ben legítim el que sent tot investigador quan veu útil el seu treball, per reflectir-se en el fonament d'un altre. Aquest estímul invita a la continuïtat, i ja haveu vist com Domingo ha trobat, en el curs del seu treball, ocasió apropiada perquè hi figurin gairebé tots els investigadors de la nostra escola bacteriològica catalana.

Perdoneu si els meus mots no han estat prou dúctils per presentar-vos el nou Acadèmic tal i com es mereix. No és culpa de la seva personalitat ni de la meva estima, sinó purament i senzilla de la manca de condicions del que té l'honor de dirigir-vos la paraula.

Domingo és, sobretot, un company valuós, un amic desinteressat i èticament immillorable. Ve a ocupar un seient que li ha estat ofert per l'Acadèmia, considerant totes aquelles qualitats que fan pressentir que la seva col·laboració en les tasques d'aquesta casa serà beneficiosa per tots, i que aportarà treballs, com el d'avui, que han de servir per honorar la Ciència de la nostra Pàtria.

«La intervenció de l'antigen en la immunitat» és el títol del treball que acabem d'escoltar. Potser més que un discurs és una obra completa d'immunologia, puix que encara que algunes qüestions estiguin solament apuntades, queden ben de relleu aquelles més recentment resoltes i ben profunditzats els camins que poden conduir-nos cap a horitzons nous.

Les qüestions que avui preocupen l'immunòleg són ben diferents de les que interessaven fa deu anys quan nosaltres n'informàvem l'Aca-

dèmia en el nostre discurs d'entrada. Estan molt allunyades, tot i essent recents, les èpoques que ens semblava que els progressos immunològics depenien de tal o tal teoria. Com que cap d'elles assolía la generalitat dels fets que la realitat clínica i experimental oferien, s'han deixat de banda buscant aprofundir, d'una manera més modesta, en el detall immunològic, aprofitant per això les dades objectives que ens ofereixen les ciències auxiliars, la clínica, l'epidemiologia, la química biològica, etc.

No volem donar a entendre amb això que les teories dels grans mestres — Pasteur, Metchnikoff, Ehrlich, Bordet, Abderhalden, Turró, etcètera — hagin estat sense influència. Creiem, si més no, que han servit per a donar una orientació experimental al món científic. Però els fets successius han servit per a desvirtuar les teories exclusivistes, donant alternativament la raó, en alguna de les seves parts, a totes elles.

Així com en l'estudi dels gèrmens es descobreixen i precisen cada vegada més els conceptes de virulència, toxicitat i poder antigènic, en els anticossos i ferments s'esbrinen condicions variables per a cada cas.

De com un germen pot variar, augmentant o perdent la virulència en el transcurs d'un estat epidèmic, n'ha parlat prou clarament el recipiendari, perquè jo vulgui insistir-hi encara. Però sí que he de dir, que els mecanismes íntims determinants dels canvis de virulència són els més captivants dels processos immunògens actuals.

L'anticòs, tan combatut com a entitat teòrica defensiva, reprèn tot el seu interès en passar a instrument de mesura per determinar el metabolisme de l'antigen, i, en aquest cas, moltes vegades serveix per a determinar les condicions neutralitzants dels plasmes.

En els primers temps de la immunologia els grans mestres empenen com a base experimental les tècniques de tanteig. Es vacuna amb gèrmens morts, però aquesta tècnica fracassa en front de la bacterídia i el mal roig; s'empren gèrmens vius amb virulència atenuada, i és possible d'estendre l'horitzó de les resistències específiques, però falla o és inadaptable per moltes infeccions. Es considera massa la bactèria i massa poc els seus principis constitutius. Quan apareix la idea que la bactèria és un organisme complex integrat per molts antígens diferents, s'obre una nova via a les concèpcions immunògenes. Turró considerava les bactèries constituïdes per coloides orgànics, on tenien representació antigènica els hidrats de carbon, les grasses, les albúmines..., de composició encara relativament senzilla. En un ordre superior, les toxines, els ferments, etc. Cada un d'aquests cossos creava el seu anticòs corresponent, que possibilitaven, segons els casos, la metabolització o eliminació de l'antigen.

Fruit d'aquestes concepcions és el descobriment dels sèrums contra la diftèria, el tètàn, el botulisme... Després, el coneixement dels antigens de Forsmann, de les reaccions immunològiques de grup i del concepte sobre les modificacions i transformacions dels antigens, donats per Landsteiner i la seva escola, han permès d'aprofundir en el camí de les tècniques seguides per dosificar i precisar els fenòmens immunitàgens.

L'antigen diftèric i el sèrum antitòxic que pot obtenir-se'n són un bon exemple del que acabem de dir; el bacil diftèric mort no produeix antitoxines, sigui quina sigui la seva virulència i la via emprada per la seva inoculació. El bacil diftèric viu no vacuna per via intravenosa, però produeix antitoxina si es dóna per injecció subcutània. Ramon ha pogut demostrar que quan la injecció és intravenosa, els bacils moren ràpidament, i que viuen un temps més o menys llarg quan és subcutània. Això els permet d'elaborar una petita quantitat de toxina que estimula la formació d'antitoxina, mentre que després de la injecció intravenosa no s'observa altra cosa que la presència d'aglutinines.

Es dibuixa així la idea de complexitat antigènica, base d'aquestes respostes, definint-se un *antigen principal*, en relació a la infecció o a la immunitat, i altres accessoris, que podran revelar-se també per la presència d'anticossos, però el valor dels quals, en el procés infectant o tòxic, pot ésser molt migrat.

En la infecció tetànica i botulínica no ha estat difícil de descobrir l'antigen principal quan s'ha trobat la toxina i la seva antitoxina corresponent, demostrant això, que, algunes vegades, a l'existència d'un antigen principal respon l'organisme amb la creació d'un anticòs que també té la significació de principal. Els mètodes primitius titulaven la riquesa en antigen-toxina d'una germinació per la intensitat de la seva acció letal, i la capacitat antitòxica d'un sèrum per la seva acció protectiva «in vivo». Per bé que aquests mètodes fossin exactes, eren cars, difícils i enfadosos. Però la troballa de mètodes per a l'estudi i valoració quantitativa «in vitro», ha simplificat moltíssim aquests problemes, que avui esdevenen plens de possibilitats.

La reacció de floculació, tant senzilla com la d'aglutinació, precipitació o hemolisis, ha obert pas als progressos sobre concentració i purificació de toxines i antitoxines, permetent a Ramon descobrir les anatoxines; diferenciar el poder tòxic del poder antigènic, i, com a natural conseqüència, obtenir sèrums molt rics en poder antitòxic.

El pneumococ és un altre exemple d'antigen i anticòs principal. No es tracta d'un germen toxigen; els mecanismes d'acció no són els

intraperitoneal, pneumococ virulent de tipus III a la rata, conjuntament amb el ferment hidrolític corresponent (S III), i fent preparacions de l'exudat que es produeix, es veu que els pneumococs perden la llur càpsula, i són ràpidament fagocitats després. Les sèries controls, sense inocular ferment, donen unes preparacions, on les càpsules continuen essent visibles i els pneumococs van reproduint-se fins a arribar a la mort de l'animal.

Aquest ferment pot, també, actuar quan s'injecta molt de temps després que s'ha fet la inoculació infectant, podent-se comprovar que seguidament de la injecció els pneumococs perden llur càpsula, i s'inicia la fagocitosi, que determina la sobrevivència de molts animals. Ens trobem, doncs, davant d'un fet absolutament nou en immunologia. Turró i Abderhalden havien parlat de la intervenció efectiva dels ferments normals estimulats per l'acció dels antigens. Però la demostració clara i precisa del fenomen era molt difícil de seguir, per manca de mitjans de comprovació que permetessin de seguir la descomposició de l'antigen. Abderhalden havia demostrat que la invertasa del budell podia passar a la sang en quantitats equivalents a les de sacarina injectada. Però això estava molt lluny de la demostració del paper dels ferments normals en la jugulació d'una infecció determinada.

Com veieu, tot això s'obté sense el concurs previ, com en altres casos, dels anticossos. És una nova via oberta a l'experimentació immunològica i a l'observació clínica, ja que cal estendre això a altres gèrmens i pensar en la possibilitat que algunes de les bacteries que com a hostes normals tenen els organismes, puguin influir aquests mecanismes defensius. Es veu, també, que una vegada destruït l'antigen principal pel procediment que s'ha descrit, es perd la virulència, i resten les bacteries a la mercè de les defenses naturals i efectives de l'organisme.

Diu Domingo, en finalitzar el seu treball, que la quantitat d'antitoxina formada és sempre proporcional a la de toxina injectada, i aquest fet s'estén, més enllà de les antitoxines, a molts d'altres anticossos. Això ensenya que per tenir una bona producció de sèrum anti, cal injectar els antigens en les quantitats convenientes i adaptades també a les capacitats metabolitzadores d'un organisme.

Pot ocórrer que, segons el mètode emprat per l'obtenció de l'antigen, aquest no hi sigui present en quantitat suficient o en condicions apropiades per a la seva utilització. Els mitjans sòlids, per exemple, que no serveixen com a base de cultiu per a l'obtenció de la toxina diftèrica, o les manipulacions de concentració que, tot i no modificant

de manera química apreciable l'antigen, poden de vegades alterar la seva constitució en una forma que el deixen inútil als fins immunògens. Aquesta circumstància ha retardat molt, sens dubte, el normal progrés de les investigacions immunològiques.

Perquè es vegi com es pensava fa uns anys, recordarem el que diu Bordet en la seva obra d'immunitat, quan defineix les condicions necessàries a l'acció antigènica : «Tots els antigens són albuminoides o els contenen, encara que no tots els albuminoides siguin antigens.»

Aquesta idea, que feia els albuminoides elements indispensables a la funció antigènica, ha prevalgut durant molt de temps. S'admetia, des de 1925, per Landsteiner i els seus col·laboradors, que l'especificitat podia ésser modificada per diferents substàncies orgàniques: lipoides, àcids orgànics, etc., i aquestes substàncies que tenien tal propietat, les anomenà *haptenes*, o sigui substàncies amb incapacitat per si mateixes de despertar la formació d'anticossos, però dotades de la propietat de modificar l'especificitat de la proteïna abans de la injecció, i funcionar aleshores com antigen que reacciona després «in vitro» amb les substàncies generades «in vivo».

Pel juliol de 1930 vàrem presentar al primer Congrés Internacional de Microbiologia, juntament amb l'Armangué, un treball on demostràrem que no era necessària la presència de proteïnes, perquè els lipoides funcionessin com a antigens complets i normals.

Era ja conegut que les substàncies lipoides extretes per l'alcohol, amb tractament previ o no per l'acetona, emprades per la pràctica diària de la reacció de Wassermann, no produïen anticossos, en injectar-se a l'home o als animals. Nosaltres vàrem considerar que en la capacitat que té un antigen per despertar la formació d'anticossos intervenien, a més del volum, forma molecular i estat micelar, alguna altra circumstància que el feia romandre més o menys temps a dins de l'organisme o que impedièn la seva deguda fixació per les cèl·lules. Perquè la demostració fos completa calia trobar una substància mineral inerta que no pogués intervenir o ésser confosa en la seva acció amb la proteïna, que, com deia Bordet, és sempre necessària en tota funció antigènica.

La substància primerament emprada va ésser el kaolin, que absorbeix quantitats molt grans de lipoides. La injecció feta en aquestes condicions va demostrar en els lipoides propietats antigèniques completes. Posteriorment hem vist que altres substàncies; el carbó animal i vegetal, la terra d'infusoris, la terra de Foulon, etc., tenen també, en més o menys intensitat, aquesta condició.

Aquests treballs han estat ja comprovats per Landsteiner i Jacobs, del Rockefeller's Institut, i estesa la seva acció a altres substàncies no antigèniques, les del vibrió colèric, per exemple.

Josep Zozaya, de l'Institut Mulford, ha pogut demostrar, seguint el mateix procediment, la condició antigènica de certs polisàcarids purs de procedència bacteriana.

La idea del valor de la condició física o físico-química de l'antigen per la formació d'anticossos va prenent, de dia en dia, més importància.

Ramon, de l'Institut Pasteur, de París, i molts d'altres treballadors ja havien observat l'efecte estimulant que sobre la formació d'anticossos tenien substàncies com la tapioca o el sulfat de magnèsia. Aquests coneixements dels antigens estan a punt de donar un interès nou a la vacunació antidiftèrica. Des del punt de vista sanitari, la utilitat d'una vacunació creix amb les facilitats d'aplicació i en la disminució de les molèsties produïdes. Actualment, una immunització antidiftèrica sòlida necessita de quatre injeccions. Però les experiències de Ramon i Zoeller, amb l'anatoxina absorbida per les vacunes, i de Park, amb les mescles d'anatoxina i alum, permeten ja presagiar els resultats d'Schmidt i Madsen que utilitzen com a element fixador de la toxina l'òxid d'alúmina, preparat segons la tècnica de Willskater, Kraus i Erbacher.

Els cobais injectats amb anatoxina fixada sobre hidrat d'alúmina resisteixen una injecció de deu dosis mínimes mortals de toxina. Aquests animals han rebut 1'25 unitats antigèniques. Els controls amb 2'5 a 40 unitats antigèniques moren d'un 40 a un 80 per 100.

Aquestes idees resulten reforçades si es té en compte el que hem dit abans; és a dir, que la substància antigènica pot perdre les seves propietats durant totes aquestes manipulacions d'esterilització, filtració, etc. Ecker i Wuch, de Cleveland, han demostrat recentment que purificant la toxina diftèrica pot arribar-se a un límit on aquesta, bo i conservant la seva propietat tòxica, anatòxica i floculant, ha perdut la condició immunitzant, i els cobais inoculats amb llurs anatoxines no resisteixen la injecció de petites dosis de toxina.

Amb això creiem haver pogut demostrar com un antigen pot augmentar, conservar o perdre la seva propietat immunitzant per influències independents de la seva intrínseca composició química.

Perdoneu aquest lleuger papalloneig entorn de les propietats dels antigens. Moltes més en resten encara per descobrir o per definir degudament. Per això en el nostre discurs de recepció de l'any 1922 dèiem «que no pot procedir-se a priori sinó després d'ha-

ver assajat els antígens un a un i observar la fenomenologia que els envolta».

El treball de Domingo, en aquest aspecte és complet. Totes les formes, mètodes i procediments actualment coneguts per poder comprendre el que són els antígens estan continguts en el seu valuós treball. I jo acabo ací per no fatigar més la vostra atenció ni abusar de la vostra pròdiga benvolença.

Doctor Domingo : per dret propi veniu a ocupar un seient de l'Acadèmia. En nom d'aquesta vos dono la benvinguda i us desitjo, per bé de tots, molts anys de vida.

He dit.

