

## Botulina: un verí que cura

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

«Totes les substàncies són verins; no existeix cap que no ho sigui. La dosi diferencia un verí d'una medicina», escriu Paracels. Un verí és qualsevol substància tòxica que provoca malaltia, lesions o la mort en un ésser viu que ha estat en contacte amb ella. Un verí que prové o és sintetitzat per un microorganisme rep el nom de *toxina*. Se sap que els microorganismes sintetitzen toxines per adquirir aliment, defensar-se contra la predació, o envair hostes potencials. El més probable, però, és que també tinguin altres funcions desconegudes importants per a la fisiologia de l'organisme productor. És evident que les toxines bacterianes van evolucionar molt abans de l'aparició dels organismes eucariòtics multicel·lulars, que constitueixen actualment la principal diana d'acció d'aquestes toxines.

Els humans han utilitzat verins i toxines amb diferents finalitats, com ara caçar i defensar el territori (per exemple, amb puntes de fletxa impregnades amb curare, substància extreta de diverses espècies de la planta *Strychnos toxifera*), o eliminar gent d'importància pública, com ara Sòcrates (amb cicuta, la planta *Conium maculatum*) o Napoleó (amb arsènic). No obstant això, en alguns casos les toxines s'han utilitzat també per al tractament de malalties. Per exemple, el curare s'ha utilitzat per tractar convulsions i espasmes, ja que bloqueja la conducció nerviosa motora per inhibició de la captació d'acetilcolina en les plaques neurotransmissores.

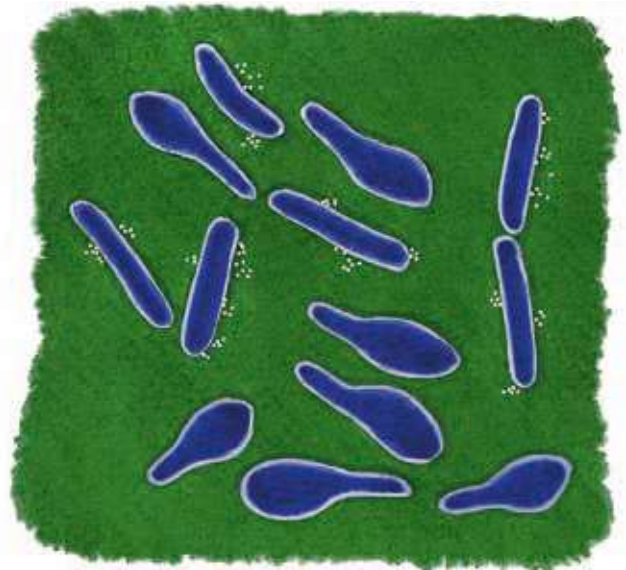
La toxina botulínica, o botulina, és una neurotoxina del bacteri *Clostridium botulinum* que produeix

la malaltia del botulisme. La botulina es lliga a les terminacions nervioses colinèrgiques i bloqueja l'alliberació d'acetilcolina (un neurotransmissor), cosa que impedeix l'estimulació de les fibres motores. La malaltia és conseqüència de la ingestió d'aquesta toxina. La simptomatologia clínica es caracteritza per paràlisi dels nervis cranials (visió borrosa i doble, pupil·les dilatades, ptosis –parpelles caigudes–, dificultat en la ingestió i en la parla, boca i llengua seca), seguida per una paràlisi muscular flàccida descendent que pot arribar a produir una fallada cardiorespiratòria.

El gènere *Clostridium* és un grup heterogeni de bacteris grampositius que tenen com a característiques ser anaerobis estrictes (s'inhibeixen i moren en contacte amb l'oxigen) i formar endòspores termoresistents. Els clostridis es troben a terra, en els sediments d'aigües dolces o salades i a l'intestí dels animals, incloent-hi els humans. Es considera que el gènere engloba 120 espècies, 35 de les quals poden causar malaltia a humans i altres animals. Els clostridis patògens es caracteritzen per produir potents toxines extracel·lulars, que són les responsables de la simptomatologia clínica. Segons les malalties que produeixen s'han distribuït en tres grups: clostridis neurotòxics (que produeixen toxines que afecten el sistema nerviós, com *Clostridium botulinum* i *C. tetani*), clostridis enterotòxics (que produeixen toxines que afecten el tub digestiu, com *C. perfringens* i *C. difficile*) i clostridis histotòxics (en què la necrosi es produeix com a conseqüència d'una o diverses toxines en el lloc de la infecció, com *C. perfringens*). No



Il·lustració: MOISÉS MAHIQUES



obstant això, a més de les patògenes, altres espècies són molt importants des del punt de vista ambiental i industrial. Els clostridis s'han utilitzat per a la producció d'acetona, butanol, etanol, butirat, etc., d'enzims (cel·lulases, amilases, etc.), i en la degradació anaeròbia de productes xenobiòtics, com ara compostos aromàtics i herbicides.

En 1817, el metge i poeta alemany Justinus Kerner va publicar la primera descripció clínica d'una malaltia paralitzant en 230 pacients, causada per la intoxicació produïda per un aliment en mal estat. La va denominar «botulisme» perquè Kerner va pensar, encertadament, que la causa dels símptomes eren les salsitxes (*botulus* en llatí) i que les alterades contenien alguna substància tòxica. En 1895, Emile P. van Ermengem, col·laborador de Robert Koch, va aïllar el bacteri anaerobi responsable de la malaltia. Inicialment, aquest bacteri es va denominar *Bacillus botulinus*, i posteriorment se li va donar el nom actual, *Clostridium botulinum* (*kloster*, en grec, significa “que té forma de fus”).

Durant la Segona Guerra Mundial, el 1943, la National Academy of Sciences dels Estats Units va crear un laboratori a Fort Detrick, en Frederick, Maryland, destinat a la investigació d'armes biològiques, en especial de bacteris infecciosos perillosos i les seves toxines que pogueren ser utilitzats com a agents de guerra biològica. El 1946, Edward Schantz va aconseguir purificar la toxina botulínica en grans quantitats. El 1972, Richard Nixon va firmar un tractat en què el govern dels EUA es comprometia a acabar les investigacions sobre armes biològiques. Fort Detrick va tancar aquell mateix any.

El 1973, Alan Scott, va aplicar la toxina botulínica per al tractament no quirúrgic de l'estrabisme en primats i el 1981, en humans. La utilització de la toxina botulínica inclou totes aquelles alteracions que resulten d'una hiperfunció o disfunció muscular, i té aplicació

en molt diversos camps terapèutics: oftalmologia, otorinolaringologia, neurologia, gastroenterologia, i per tractar desordres del to muscular, tot i que l'aplicació més coneguda és com a tractament cosmètic, especialment facial. L'aplicació de la toxina en tractaments cosmètics la va descobrir de manera accidental la doctora canadenca Jean Carruthers en 1987, quan tractava una pacient de blefarospasme (tancament continuat involuntari de les parpelles). Carruthers estava injectant la toxina a la pacient i, en aplicar el producte en el front, va notar que les arrugues de la pell van desaparèixer quasi en la seva totalitat. El 2002, l'Administració d'Aliments i Fàrmacs (FDA) dels Estats Units va aprovar-ne la utilització amb fins cosmètics, i el 2004, es va permetre aquest ús a Espanya.

**«Podríem aprofitar el que els microorganismes han après per fer-nos emmalaltir i aconseguir que facin el contrari: guarir-nos»**

La limitació fonamental de la toxina botulínica és la durada de l'efecte terapèutic. El tractament de malalties cròniques requereix la repetició dels tractaments cada tres mesos tota la vida, cosa que no solament resulta molesta, sinó que pot afavorir l'aparició de resistències. El futur desitjable d'aquestes teràpies passa per l'obtenció de preparats amb efectes més perllongats.

Els progressos fets en les ciències microbiològiques en els últims trenta anys, tant en camps bàsics com aplicats, han estat enormes. La investigació mèdica i farmacèutica està descobrint a través de microorganismes nous fàrmacs i noves maneres de produir-los o optimitzar-los, com també la utilització de microorganismes com a tractament terapèutic de determinades malalties, com ara els bacteriòfags o espores de clostridis per al tractament del càncer. No hem d'oblidar que els microorganismes són a la Terra des de fa 3.800 milions d'anys, i han desenvolupat moltes estratègies evolutives. Els humans hem aparegut a la Terra molt recentment, i fa poc més de 150 anys que hem desenvolupat estratègies per lluitar amb eficàcia contra les malalties. Durant el segle XXI podríem aprofitar el que han après els microorganismes per fer-nos emmalaltir per aconseguir que facin el contrari: guarir-nos. ☺

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

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

**Carles Puçe.** Il·lustrador, Barcelona.

