

**PENICILINA – UN COMPENDIU AL MISIUNII BRITANICE ÎN ROMÂNIA
I. DESCOPERIREA PENICILINEI**

**PENICILLIN - A COMPENDIUM OF BRITISH EMBASSY IN ROMANIA
I. THE DISCOVERY OF PENICILLIN**

Prof.univ.dr. Liliana Rogoza

Universitatea Transilvania Braşov

Autor corespondent: Liliana Rogoza, e-mail: r_liliana@yahoo.com

Abstract:

In 1946, under the auspices of the British mission in Romania, medical professionals receive an important gift: a publication made at Romanian Society of Statistics Publishing House. The book: Penicillin - Compendium of English medical publications with annual additions, structured in the following chapter: The discovery of penicillin Preparation of penicillin, Preliminary studies, laboratory methods and the chemical properties of penicillin, Pharmacology and experimental therapeutics, Clinical uses of penicillin, Penicillin surgical applications, Medical applications and Penicillin applications in different diseases. Volume has emerged as "the result of numerous requests of information on various aspects of penicillin by many of my Romanian Colleagues" as mentioned in the Introduction I G.B. Shirlaw, major British medical doctor at Mission Romania, and is proof of the good relations between the two nations

Key-words: *penicillin, British Romanian Mission, 1946*

Viaţa lui sir Alexander Fleming precum şi rolul lui în istoria medicinei, sunt unele din cele mai fascinante episoade din trecutul medical, o dovadă elocventă a faptului că o pregătire temeinică însoţită de un spirit căutător, sunt nu numai cheia succesului dar şi posibilitatea de a obţine rezultate deosebite.

În 1946, sub egida Misiunii britanice din România specialiștilor din domeniul medical li se făcea un cadou neaşteptat: publicarea la editura Societăţii Române de Statistică din Bucureşti a cărţii: Penicilina – Compendiu din publicaţiile medicale engleze cu completări anuale.

Aşa cum arată vice-amiralul aerului D.F. Stevenson, preşedintele Misiunii Militare Britanice din România, rolul cărţii este de a „ajuta la strângerea legăturilor culturale dintre ţările noastre”, considerând că: „Din fericire războiul s'a terminat şi penicilina se îndreaptă acum către îndeplinirea rolului ei şi mai important în medicina din vremea de pace. Sper de aceea ca această cărticică, editată de Dl. Maior G.B:Shirlaw, deşi nu pretinde a fi decât o introducere către un orizont din ce în ce mai larg, să se poată dovedi de folos profesiei medicale, al cărei contact cultural cu Anglia, a

fost tăiat pentru câţiva vreme în timpul războiului”. [4]

Maiorul medic G.B:Shirlaw, membru al Misiunii Britanice din România, plecând de la experienţa proprie a utilizării penicilinei în România: „Misiunea britanică a donat penicilina necesară pentru tratamentul a mai mult de 100 de cazuri, ceea ce a însemnat un dosaj de aproape 200 milioane de unităţi”.

Lucrarea apare la doar un an de la primirea de către Alexander Fleming a premiului Nobel [3] alături de Howard Florey şi Ernst Chain.

Deşi atracţia lui Fleming pentru cercetare nu a fost constantă de-a lungul vieţii, la fel ca şi alte personalităţi ale medicinei precum Pasteur Semmelweis sau Cantacuzino el a fost un bun observator şi a fost dispus să realizeze corelaţii între diferitele fenomene.

Aşa cum arată în discursul pe care l-a ţinut la festivitatea acordării premiului Nobel: „Singurul meu merit este că nu am neglijat observaţia şi că am urmărit subiectul ca un bacteriolog. Publicaţia mea din 1929 a fost ca un punct de start pentru munca celor care au dezvoltat penicilina, în special în zona sintezei.” [3]

Fleming a fost nominalizat de 32 de persoane, din care 11 l-au nominalizat după ce primise deja premiul Nobel.

Lucrarea este structurată în următoarele capitole: Capitolul I: Descoperirea penicilinei, Capitolul II: Prepararea penicilinei, studiile preliminare, metodele de laborator, Capitolul III: Proprietățile chimice ale penicilinei, Capitolul IV: Farmacologia și terapeuica experimentală, Capitolul V: A. Întrebuințările clinice ale penicilinei, B. Aplicațiunile

chirurgicale ale penicilinei, C. Aplicațiunile penicilinei în afecțiunile medicale și D. Aplicațiunile penicilinei în maladii de specialitate, lucrarea se bazează pe traducerea principalelor articole din epocă referitoare la penicilină.

Descoperirea penicilinei, primul capitol aduce în atenția publicului articole scrise atât de Alexander Fleming cât și de Chain și Florey așa cum reiese din tabelul următor:

Nr crt	Autorul	Anul apariției	Jurnalul / Conferința	Titlul	Nr de citări conform google academic
1.		1929	British Journal of Experimental Pathology (vol 10, 1929)	On the antibacterial action of cultures of a <i>Penicillium</i> with special reference to their use in the isolation of <i>B. Influenzae</i>	1852
2.	Fleming Alexander	1932	The Journal of pathology	On the Specific Antibacterial Properties of Penicillin and Potassium Tellurite	98
3.		1944	British Medical Bulletin, (1944, vol 2, pag 7)	Penicillin for Selective Culture and for Demonstrating Bacterial Inhibition	97
4.		1944	British Medical Bulletin,	The discovery of Penicillin	50
5.	Fleming A., I.H. Maclean	1930	British Journal of Experimental Pathology (1930, vol II, p 127)	On the Occurrence of Influenza Bacilli in the Mouth of Normal People,	28
6.	Chain E	1944	British Medical Bulletin, (1944, vol 2, p 8)	Other Antibacterial Substances from Bacteria and Moulds,	5
7.	Chain E. și Florey H.W.	1944	British Medical Bulletin,	The Discovery of the Chemotherapeutic Properties of Penicillin	12
8.	Craddock S	1942	Lancet (1942, 9 Mai, p. 558)	Use of Penicillin in cultivation of the Acne Bacillus	13
9.	Florey H.W.	1944	Conferința Societății Regale de Științe din Londra (7 iunie 1944)	O privire generală asupra penicilinei	
10.	Florey W.	1944	British Medical Journal	The use of micro-organisms for therapeutic purposes	78
11.	Maclean I.M.	1937	Jour of Path & Bact. 1937, vol 45, p. 472	Modification of the Cough Plate Method of Diagnosis in Whooping Cough	13

Tabelul nr 1. – Articolele prezentate în capitolul descoperirea penicilinei

În tabelul nr 1 constatăm că, luând în calcul doar citările de pe Google Academic, cel mai citat articol selectat de autorii compendiului este „*On the antibacterial action of cultures of a Penicillium with special reference to their use in the*

isolation of B. Influenzae” scris de sir Alexander Fleming în anul 1929, articol care a „strâns” nu mai puțin de 1852 de citări conform motorului de căutare menționat anterior. [2]

Transmis în anul 1929, articolul apare în

British Journal of Experimental Pathology, devenit în anul 1990 International Journal of Experimental Pathology, revistă cu un impact factor de 2,15.

Așa cum precizează autorii compendiului: „acesta este primul articol publicat în 1929 de profesorul Alexander Fleming, în care face cunoscută pentru întâia oară descoperirea penicilinei precum și cercetările prin care a stabilit câteva date importante asupra acestei substanțe”. [4]

Articolul cel mai puțin citat (de 50 de ori) din cele scrise de Fleming și selectate de autorii compendiului pentru acest capitol este o adevărată mărturisire a modului în care Fleming a descoperit penicilina și care a apărut în secțiunea Special Contribution.

Preocuparea pentru rigurozitatea prezentării meritelor fiecărui autor sunt relevate de afirmația că: ”Eu am folosit penicilina în mod constant din 1929 pentru diferențierea culturilor microbiene dar folosirea ei pentru scopuri terapeutice, a rămas în așteptare până când cercetătorii de la Oxford și-au început investigațiunile lor.” [3]

Alexander Fleming: „Este sigur că orice bacteriologist a avut culturi contaminate cu ciuperci, nu odată ci de mai multe ori. Este deci probabil că unii bacteriologiști au văzut schimbări asemănătoare de colonii, dar în lipsa unor anumite preocupări, culturile nu au fost luate în considerație.”

Afirmația este cu atât mai valoroasă cu cât secenii la rând se vorbea de descoperirea lui Fleming ca fiind una în care întâmplarea a avut un rol primordial.

Fleming nu neagă de altfel complexitatea procesului prin care a ajuns la o astfel de descoperire? „Am fost prin urmare norocos că având acumulate cunoștințele pe care le-am schițat mai sus, mi-am îndreptat întotdeauna cercetările către noi substanțe inhibitorii față de bacterii, așa că atunci când am observat că pe o placă de cultură coloniile de stafilococ în vecinătatea unui mucegai începeau să dispară, am fost destul de intrigat ca să urmăresc care este substanța bacteriană produsă de acel mucegai.” [4]

Primele experimente pe oameni, prezentate sub titlul: „Primele observațiuni pe om” consemnate de Chain E. și Florey H.W. în The Discovery of the Chemotherapeutic Properties of Penicillin sunt remarcabile prin semieșecul primelor administrări coroborat cu consecvența continuării cercetării; apariția unor posibile reacții adverse: „Aplicarea la om a arătat că în penicilina crudă se găsesc unele substanțe ce provoacă o bruscă și puternică creștere de temperatură. ... Din fericire acțiunea pirogenă nu se datorește penicilinei ci unei impurități ce a putut fi îndepărtată” [4].

Deși au fost o reușită, primele cazuri nu au putut duce la vindecare datorită cantității insuficiente de penicilină, ceea ce v-a duce la o luptă contra cronometru pentru obținerea unor cantități mai mari de substanță activă, concomitent cu purificarea acesteia.

Mai puțin cunoscută este lucrarea lui H.W. Florey prezentată la Conferința Societății Regale de Științe din Londra din 7 iunie 1944, intitulată: O privire generală asupra penicilinei. Florey împarte istoricul descoperirii penicilinei în 4 perioade:

„I. descoperirea unor substanțe naturale antibacteriene, după numele de astăzi antibiotice, și primele lor încercări de utilizare.

stances do, however, act on a wider range of bacteria including gram-negative bacilli. This property has not yet been found uncombined with toxicity to mammalian tissues. The other possible approach is the synthetic. When the structure of penicillin becomes known it may be possible so to vary it

that a wider range of activity is secured. One thing quite certain is that penicillin differs fundamentally from other antibacterial agents. Its discovery is an achievement of the first magnitude, of which the ultimate consequences cannot yet be foreseen.

198

THE DISCOVERY OF PENICILLIN

ALEXANDER FLEMING, M.B., F.R.C.S., F.R.S.

from the Inoculation Department, St. Mary's Hospital, London

I have been asked to say how I came to discover penicillin. After a lapse of fifteen years it is very difficult to say just what processes of thought were involved, but it seems necessary to go back much further than 1928 when the activity of penicillin was first observed.

Antecedent Investigations

As one of the pupils of Sir Almroth Wright I had naturally been deeply interested during the whole of my career in the destruction of bacteria by leucocytes. During the 1914-18 war I spent much time investigating problems in connection with septic wounds, and I was then impressed with the antibacterial power of the leucocytes contained in pus which exuded from septic wounds. It was also clear from these investigations that the chemical antiseptics in common use were more destructive on the leucocytes than they were on bacteria.

This interest in antiseptics and leucocytes was continued in post-war years, and in 1924 I was able, by a simple method, to demonstrate clearly the antileucocytic power of antiseptics, and to indicate that if the antileucocytic action of an antiseptic were greater than its antibacterial action, such antiseptic was unlikely to be successful in the treatment of a septic wound.

In 1922 I described lysozyme, a powerful antibacterial ferment occurring naturally in human tissues and secretions, in the white of the domestic hen's egg, and elsewhere.

Effect of Contamination of a Culture

In September 1928 I was working on the variation of staphylococcus colonies following on a publication by Professor Bigger, who had shown that colonies of widely different appearance could be produced from a pure culture of an ordinary pyogenic staphylococcus. In the course of these observations culture plates of staphylococci were

Sabouraud's medium which, to the ordinary bacteriologist, is the usual medium for growing moulds. It is interesting that until recently all the penicillin used clinically had been produced from sub-cultures of this original tube. This first pure culture of the mould has not survived the years, but the original culture plate with the mould colony inducing dissolution of staphylococcal colonies still exists (see Fig. 1). The



FIG. 1.—This photograph shows the original contaminated culture which led to the discovery of penicillin. The patch at the top is the growth of mould (*Penicillium notatum*). In the lower third, normal staphylococcal colonies are seen. For some distance around the mould, the growth of staphylococci has been suppressed. Until recently, all penicillin produced in Britain and the U.S.A. was derived from sub-cultures of the mould colony shown in this photograph (which is reproduced from Fleming's 1929 paper in the *British Journal of Experimental Pathology*).

Fig.2 – Alexander Fleming – The discover of Penicillin, British Medical Bulletin, 1944 , imagine accesată pe

<http://bmb.oxfordjournals.org/content/2/1/4.extract>

Importanța înțelegerii fenomenului pentru obținerea rezultatelor în cercetare reiese din următoarea afirmație a celui care a fost sir

II. Descoperirea de către Alexander Fleming a penicilinei, substanță anti-bacteriană.

III. Descoperirea proprietăților chimioterapeutice ale penicilinei la Oxford

IV. Stadiul prezent al problemei, care cuprinde: (1) cercetarea metodelor de producere în masă a penicilinei prin culturi de *penicilium notatum*; (2) cercetările asupra structurii chimice a penicilinei în vederea unei chimiosinteze și (3) întrebuițarea clinică a proprietăților cunoscute ale penicilinei.”

Articolul sistematizează diferitele cercetări începând cu Pasteur și Joubert (1877) care semnalizează primele „substanțe antibacteriene produse natural”. [4]

Dacă comparăm germeii considerați sensibili în 1944 de Florey, constatăm că penicilina își păstrează actualitatea în terapia medicală.

Nr crt	Germeii	considerați sensibili de Florey azi	
1.	Stafilococ auriu	DA	NU
2.	Streptococ piogen	DA	DA
3.	Streptococ viridans	DA	DA
4.	Pneumococ	DA	DA
5.	Bacteridia carbunoasă	DA	DA
6.	Bac. Difteric	DA	DA
7.	B. Tetanic	DA	DA
8.	B. Perfringens	DA	DA
9.	Vibriionul septic	DA	DA
10.	Bacilul oedematiens	DA	DA
12.	Actinomyces bovis	DA	DA
13.	Gonococul	DA	DA
14.	Meningococul	DA	DA

Tabelul nr 2. – germeii sensibili la penicilină

Istoria penicilinei fascinează și astăzi la peste 50 de ani de la publicarea cărții: Penicilina. Compendium din publicațiile medicale engleze cu completări anuale, carte care la rândul ei reprezintă un document încă insuficient explorat de istoricii medicinei.

Așa cum arăta Fleming la decernarea premiului Nobel: „Va veni o vreme când penicilina va putea fi cumpărată de oricine din

magazine. Atunci, va apărea pericolul ca oice ignorant să poată să își administreze doze insuficiente și să expună microbii la cantități insuficiente de medicament și să îi facă rezistenți.” [4]



Fig.2 – Alexander Fleming primind Premiul Nobel de la regele Suediei King Gustaf V în 10 Decembrie 1945. În spatele lui Alexander Fleming: Ernst B. Chain.

image accesată pe

http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1945/fleming-photo.html

Bibliografie:

- [1] Fleming, A; Chain, E. B.; Florey, H. Sir Alexander Fleming-Nobel Lecture: Penicillin. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962, 1964.
- [2] Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of B. influenzae. 1929. Bull World Health Organ. 2001;79(8):780-90. PubMed PMID: 11545337; PubMed Central PMCID: PMC2566493.
- [3] Tan SY, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. Singapore Med J. 2015 Jul;56(7):366-7. doi: 10.11622/smedj. 2015105. PubMed PMID: 26243971; PubMed Central PMCID: PMC4520913.
- [4] x x - Penicilina. Compendium din publicațiile medicale engleze cu completări anuale, Editura Societății Române de Statistică București, 1946