

TRACTAMENT DE LES IMMUNODEFICIÈNCIES: PERSPECTIVES I REpte

ALFRED GINER-SOROLLA

Programa d'Immunofarmacologia, Departament de Farmacologia i Terapèutica, Facultat de Medicina, Universitat de Florida del Sud, Tampa, Florida, EUA.

«Estimuleu els fagòcits; les medicines són una il·lusió. Trobeu el germen de la malaltia; prepareu-ne una antitoxina adequada; injecteu-la tres vegades al dia, mitja hora abans dels menjars i quin és el resultat? Els fagòcits són estimulats; devoren la malaltia i el pacient es restableix —llevat que, naturalment, no estigui massa fumut»

George Bernard Shaw, «The Doctor's Dilema» (1902)

I. Introducció

El sistema de defensa immunitària dels mamífers posseeix la més extraordinària complexitat tant pel que fa a la resposta humoral, com a la cel·lular. Aquesta complexitat s'ha anat revelant des de finals del segle XIX, si bé durant els últims dos decennis és quan ha estat percebuda plenament a causa de la introducció de tècniques analítiques summament refinades. Entre els avenços de més relleu en el que pertany als estudis de defensa humoral, cal destacar l'elucidació de l'origen, estructura i mecanisme d'acció d'aquesta resposta, amb la percepció del nombre pràcticament il·limitat d'anticossos. S'ha reconegut, així mateix, l'existència d'un cert nombre d'elements cel·lulars, entre els quals figuren els limfòcits, cèl·lules T i llurs subclasses, que depenen del tim i són responsable amb els macròfags, de la resposta cel·lular, i les cèl·lules B, que depenen de la bossa de Fabricius en les aus o del moll d'os en els mamífers que posseeixen la capacitat de sintetitzar anticossos. Per altra banda, es troba un sistema de defensa no específic molt complex centrat en els fagòcits i llurs productes, el complement, diverses citoquines associades a una varietat de reaccions sistèmiques variades: febre, son, etc.

Una sinopsi de les estratègies immunitàries contra el càncer es mostra en la figura 1.

La disfunció o l'absència d'un o diversos d'aquests sistemes dona lloc a estats d'immunodeficiència. Fou el 1952 quan Burton va descriure per primera vegada el quadre clínic de dèficit immunitari en un jove afectat d'agammaglobulinèmia; les immunodeficiències foren estudiades àmpliament, entre altres, per R.A. Good, que les considerava com a «experiments de la Natura» que permetien penetrar i aclarir la complexitat del sistema immunitari.

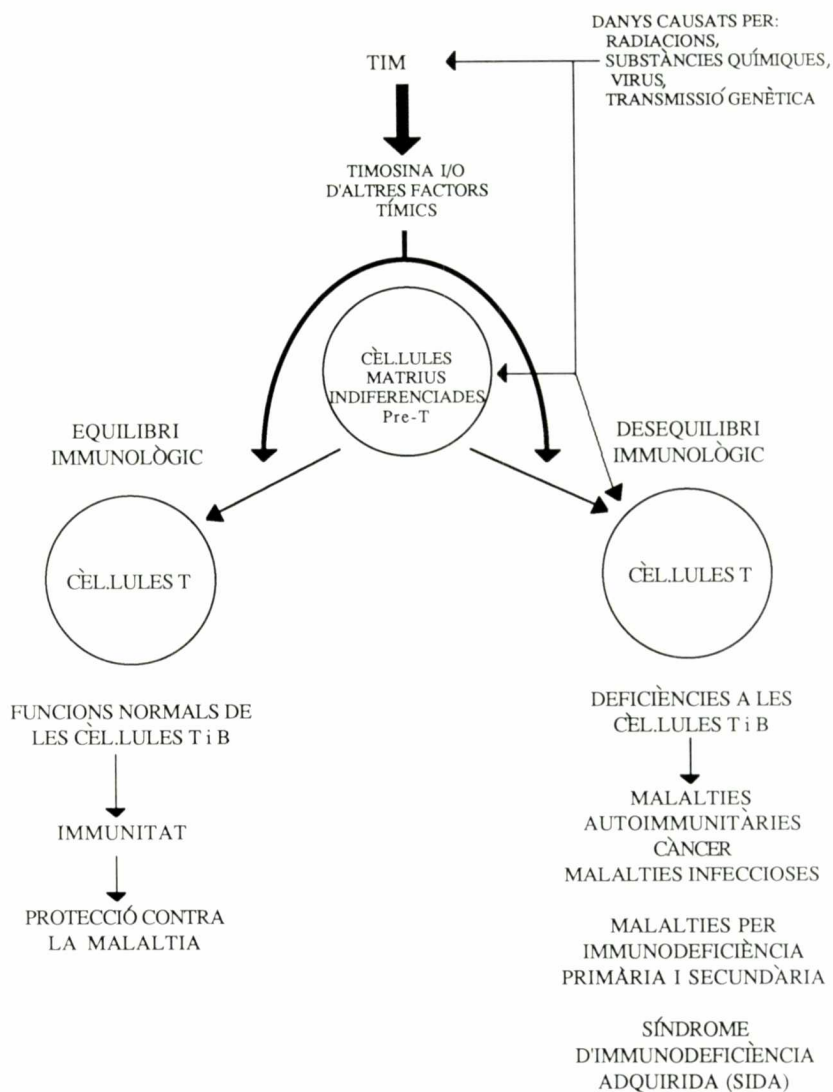


FIGURA 1 FUNCIONS DEL TIM

Ha estat la combinació de dades del camp de la immunologia junt amb l'exploració de mecanismes farmacològics involucrats el que ha creat la branca de la biomedicina que hom coneix amb el nom d'immunofarmacologia i que ha experimentat un creixement extraordinari en anys recents (Hadden, 1987).

II. Immunodeficiències primàries

Els dèficits immunitaris de tipus primari són de rara aparició, sovint greus i generalment d'origen genètic que afecten a infants. Una classificació de les deficiències immunitàries primàries es troba a la Taula I.

Tractament de les immunodeficiències primàries.

S'utilitzen una diversitat de tractaments per a les immunodeficiències primàries amb la finalitat de reemplaçar o corregir el sistema immunitari defectuós i restauar les defenses del pacient. Entre els tractaments més usats figuren (Ammann, 1984):

γ-Globulina

És recomanada per a les anomalies causades per alteracions en la taxa de cèl·lules B, hipogammaglobulinèmia o bé lligada genèticament (cromosoma X) o bé adquirida. És igualment utilitzada en hipogammaglobulinèmia causada per infeccions, però no recomanable en immunodeficiència selectiva IgA. Quant a dèficits en cèl·lules T, s'ha d'usar solament quan es detecta una absència de resposta d'anticossos.

γ-Globulina hiperimmunitària

Cal prescriure-la en els mateixos casos que els indicats per a la gammaglobulina i, a més, en defectes de cèl·lules T, fagòcits i complement.

Plasma congelat per a infusió i.v.

Ha estat reemplaçat per γ-globulina i.v.

TAULA I. Principals immunodeficiències primàries

Anomalies de cèl·lules soca limfoides
Hipoplàsia global hematopoètica idiopàtica
Deficiència immunitària combinada severa (dèficit d'adenosina desaminasa)
Anomalies dels limfòcits T
Síndrome de Di George: absència congènita del tim i paratiroide
Anomalies dels limfòcits B
Agammaglobulinèmia lligada al cromosoma X
Dèficit selectiu d'IgA o IgM o de les subclasses IgG
Anomalies parcials T o B
Síndrome de Wiskott-Aldrich (trombopènia i èczema)
Atàxia telangièctasi
Hipogammaglobulinèmia variable
Anomalies dels fagòcits
Síndrome de Chediak-Higashi
Dèficits de mieloperoxidasa
Anomalies de complement

Infusió d'elements cel·lulars

No són gens recomanables ni la infusió de leucòcits ni la d'eritròcits en cap de les situacions a excepció de les immunodeficiències degudes a defectes per l'absència d'enzims com ara l'adenosina desaminasa o la fosforilasa de nuclèosid purínic, en les quals cal irradiar per evitar el fenomen del rebuig de l'empelt.

Trasplantació de moll d'os

Utilitzats en les immunodeficiències combinades severes com ara la síndrome Chediak-Higashi, aplàsies, etc. És indispensable trobar un donant compatible i comporta el risc de la reacció de l'empelt-contrà-hoste.

Trasplantació de tim i/o fetge fetal

La trasplantació de tim és adequada per al tractament de la síndrome de Di George; d'ús selectiu en altres defectes d'immunodeficiència combinada, és associada a fetge fetal. No existeix risc de reacció d'empelt —contra— hoste, però la presa de l'empelt és de llarga duració.

Epiteli tímic en cultiu

Un procediment en estadi experimental per a ús exclusiu en els desordres de cèl·lules T.

Quimioteràpia immunostimulant

Hom pot utilitzar o bé modificadors de resposta biològica d'origen natural o sintètic: hormones tímiques, citoquines, derivats sintètics, amb efectes pal·liatius.

Enginyeria genètica

És en estadi inicial d'experimentació; hom espera arribar amb la manipulació genètica de cèl·lules soca, per diversos procediments, a corregir certes immunodeficiències primàries.

III. Immunodeficiències secundàries

Aquests tipus de deficiències immunitàries són molt més freqüents que les primàries; són desproveïdes d'elements causals genètics i en la seva majoria originades per malalties o causes ambientals. Així hom pot considerar com a principals factors etiològics les infeccions bacterianes, fúngiques, protozoàries i víriques, càncer, envelliment, nutrició defectuosa, factors iatrogènics i l'exposició a productes immunotòxics.

Tractament

El tractament de les immunodeficiències secundàries s'ha d'adreçar a l'atac de les causes subjacents. Així, en el cas de les malalties infeccioses ha d'ésser utilitzat un tractament amb antibiòtics, antivírics o vaccins. En el cas de les neoplàsies, tant l'ús de la radioteràpia com de la quimioteràpia produeixen una profunda immunosupressió resultat de la interferència en la síntesi d'anticossos i, a més, els elements de defensa cel·lular immunitària. Cal realitzar el tractament d'aquest tipus d'immunodeficiència després del tractament quimioteràpic o radioteràpic, mai simultàniament, ja que es produiria un agreujament de la malaltia. El tractament de dèficit immunitari per envelliment, resultant en gran part per la creixent atròfia de les funcions del tim, és pal·liable mitjançant una nutrició adequada i evitant la medicació excessiva. La nutrició defectuosa, especialment en proteïnes i certes vitamines, és causa de les immunodeficiències en països i classes subdesenvolupades. L'excés de medicació amb certs fàrmacs, com ara antiepilèptics, esteroides, antiinflamatoris, a més dels antineoplàstics, causen estats d'immunosupressió, que hom pot tractar per la interrupció de l'ús del fàrmac o l'ús d'altres no immunosupressors. Finalment existeixen un gran nombre de substàncies immunotòxiques d'ús industrial que poden afectar els que hi treballen (pesticides, dissolvents, metalls) així com certs additius alimentaris.

L'estratègia «pro-hoste»

Adreçada a la restauració de la immunocompetència, una vegada corregida la causa o causes subjacents, es proposa l'estratègia «pro-hoste», fonamentada en el fet reconegut que productes biològics o sintètics posseeixen la capacitat d'augmentar les defenses immunitàries de l'hoste. Idealment, aquests productes en combinació amb altres terapèutiques ajudarien el control de malalties infeccioses o neoplàstiques. Especialment, ja des dels inicis dels estudis de quimioteràpia anticancerosa cap als anys 40 s'observava que alguns dels mecanismes que regulaven l'acció terapèutica contra infeccions microbianes podia aplicar-se a la terapèutica del càncer. S'ha emprat el terme immunostimulant per a definir agents que, emprant un llenguatge intel·ligible, podem modificar la relació entre l'agent patògen o la cèl·lula cancerosa actuant sobre la resposta biològica de l'hoste amb un augment de l'efecte terapèutic.

Els modificadors de la resposta biològica davant agents patògens comprenen una ampla gamma de productes que actuarien (Chirigos i Talmadge 1985) per un o diversos dels mecanismes immunostimulants següents: «1) increment de la resposta de l'hoste mitjançant l'augment dels mecanismes mediadors propis de la defensa de l'hoste o disminuint la reacció de l'hoste que pot ésser perjudicial per a ell; 2) increment de les defenses de l'hoste per l'administració de mediadors o activadors naturals o sintètics; 3) augment de la capacitat de l'hoste per a tolerar els efectes perjudicials, tòxics i immunosupressors dels citostàtics emprats en càncer».

Una sinopsi de les estratègies immunitàries contra el càncer es mostra en la Figura 3.

Es consideraran les dues classes d'immunostimulants: els d'origen biològic i els productes sintètics, amb una breu descripció dels més representatius d'ús clínic i en període d'experimentació preclínica.

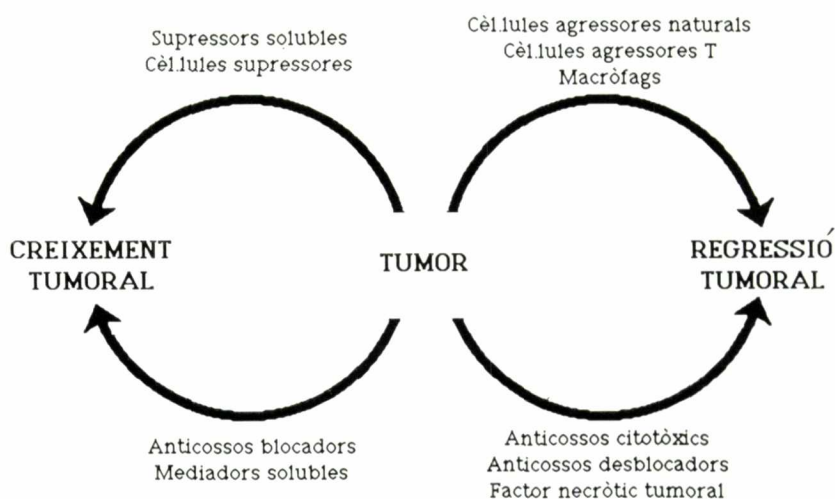
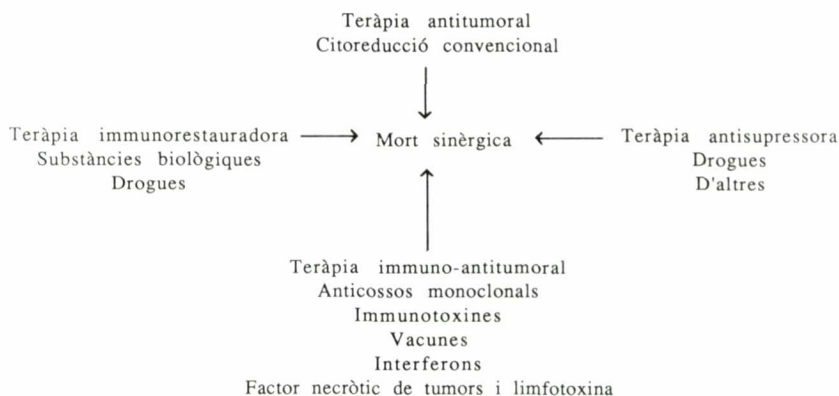


FIGURA 2

Factors que determinen el creixement/regressió del tumor

FIGURA 3

ESTRATÈGIES ANTICANCEROSES ACTUALS



Immunostimulants d'origen biològic. Immunoadjuvants

Entre els primers immunostimulants d'origen biològic figuren els immunoadjuvants que foren desenvolupats per la necessitat d'augmentar l'activitat de vaccins contra malalties infeccioses. Cal mencionar que fou el viròleg català Jordi Casals que va col·laborar amb Freund a l'any 1937 (Freund, Casals i Hosmer, 1937) en el desenvolupament de l'adjuvant que porta aquest nom i que consisteix en una emulsió d'oli mineral en una solució fisiològica que conté bacils de tuberculosi morts. Quan aquest adjuvant («adjuvant complet de Freund») era administrat a animals, es produïa un gran increment en la formació d'anticossos; encara que a causa de la seva toxicitat tan sols es pot utilitzar en animals, s'empra encara en estudis d'immunologia i ha donat lloc a investigacions sobre la seva composició. Nombrosos estudis s'adreçaren a descobrir el component del bacil tuberculós que era responsable de l'augment de resposta humoral i es trobà en la membrana del bacil la molècula que n'era el principi actiu: el muramil-dipèptid (MDP) (N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutamina) (MDP), del qual s'ha fet ús així com d'alguns dels seus derivats, com a adjuvants per a vaccins i també per a vaccins sintètics. Aquestes investigacions són encara a l'estadi experimental, si bé aquest tipus de terapèutica posseeix un potencial clínic.

Un altre producte biològic amb propietats immunomoduladores és l'endotoxina, que consisteix en un lipoilsacàrid (LPS) component de bacteris gramnegatius i actua induint la maduració de cèl·lules T; un derivat de LPS, el monofosforil lípid-A (MPLA) ha estat emprat en assaigs clínics; la seva reduïda toxicitat permetria el seu ús en la modulació de certes malalties on es requereix el desenvolupament de cèl·lules T.

Citocines

Les citocines són un grup de productes (polipèptids) originats per limfòcits activats; entre les nombroses funcions que exerceixen destaquen les de la modulació de la immunitat; són produïdes en diversos llocs per tot el cos, actuen com a hormones i s'originen com a resposta a un antigen, si bé, a distinció de la composició dels anticossos, la seva estructura química no és determinada per l'antigen (Dinarello i Mier, 1987). Donat que s'ha determinat que la producció de citocines no és limitada a les cèl·lules limfoides, l'antic terme «limfocines» que apareix en la bibliografia ha estat reemplaçat per el de «citoquines», més general.

Les limfocines actuen sobre una diversitat de cèl·lules entre les quals consten els macròfags, limfòcits, neutròfils i cèl·lules endotelials. El mode d'acció de les limfocines no és ben definit, però hom suposa que deuen actuar per lligam amb un lloc específic del receptor de la membrana cel·lular.

Hi ha grans dificultats en la preparació de limfocines; la seva purificació dona rendiments molt reduïts, cosa que impedeix obtenir la seqüència de llur estructura, si bé l'ús de la nova tecnologia del clonatge molecular ha permès obtenir-ne quantitats suficients que podran ésser analitzades.

Interferons (IFN)

Aquests agents immunostimulants són produïts per limfòcits i macròfags; entre els diversos tipus cal destacar-ne:

- interferó α produït per leucòcits i cèl·lules limfoblastoides
- interferó β produït per fibroblasts i cèl·lules epitelials
- interferó γ produït o bé per limfòcits T activats per exposició prèvia a un antigen específic o per limfòcits T no estimulats per mitògens (fitoaglutinina, concanavalina A).

Els IFN es caracteritzen per impartir modulació a diversos elements cel·lulars del sistema immunitari; així, augmenten l'activitat antitumor dels macròfags i de les cèl·lules agressores (cèl·lules NK), i la síntesi d'anticossos de les cèl·lules B i dels limfòcits T citotòxics.

Han aparegut diversitat de treballs referents als efectes clínics dels IFN en malalts amb tumors hematològics, sòlids i en SIDA; s'havien forjat inicialment grans esperances sobre aquests agents, que s'han acomplert només en part, ja que la seva eficàcia no ha estat tan intensa com es creia i a més han manifestat efectes tòxics, a vegades ben severos. Amb tot, els interferons són acceptats com a agents amb capacitat antivírica i immunostimulant de primera línia. S'han dissenyat noves direccions pel que respecta a l'ús d'IFNs com a adjuvants en combinació amb diversos quimioteràpics, com ara agents alquilants (Cytotaxan), prednisona i altres citostàtics, i igualment en combinació amb diverses citoquines i amb anticossos monoclonals i hormones (Smalley i Borden, 1986).

Hormones tímiques

El tim posseeix com a glàndula secretora d'una varietat d'hormones, una funció essencial en la restauració i/o modificació de la funció immunitària; aquestes hormones són produïdes per les cèl·lules epitelials del tim i consten de polipèptids formats per una seqüència de fins a 50 aminoàcids. Entre les diverses classes d'hormones tímiques cal citar les més ben estudiades:

- Timosina Fracció 5, preparat parcialment purificat, així com la Timostimulina, el factor humoral tímic, i altres com ara la timosina- α , la timosina β_4 , la timopoetina II i la FTS, factor tímic sèric (Sztein i Goldstein, 1986).

La validesa del tractament amb hormones tímiques ha estat assajada en diversos estats patològics. L'observació inicial que les hormones tímiques estimulaven la resposta immunitària en animals amb immunocompetència disminuïda va fornir un fonament racional per a l'inici d'assaigs clínics amb aquests preparats hormonals, tant en pacients amb immunodeficiències primàries com secundàries.

En les immunodeficiències primàries en què estan afectades les funcions de les cèl·lules T, B o totes dues, es va demostrar inicialment que tant els preparats parcialment purificats com els caracteritzats exercien una activitat immunorestauradora tant *in vitro* com *in vivo*, cosa que va permetre d'emprendre-hi assaigs clínics. Així, s'han administrat per a restaurar la immunodeficiència en la síndrome de Di George amb un 50% de resultats positius, i també, amb menys èxit en la malaltia de la immunodeficiència combinada, mentre que no s'ha aconseguit cap millora en l'atàxia-telangièctasi i la síndrome de Wiskott-Aldrich.

Cèl·lules agressores activades per limfocines

Aquest tipus de tractament és fonamentat en la transferència adoptiva de cèl·lules immunitàries i s'empra sols per al tractament de càncer. Segons Rosenberg (1985), que va iniciar aquesta modalitat de terapèutica i que va tenir una gran publicitat, els esforços realitzats fins ara per tractar de restaurar la immunodeficiència estimulants la resposta de l'hoste davant la infecció o tumors, no ofereixen, ni experimentalment ni clínica, evidència convincent de llur eficàcia. Una alternativa a les terapèutiques proposades «pro-hoste» fou desenvolupada per Rosenberg, que ja el 1980 va demostrar la possibilitat de generar cèl·lules immunitàries per a usar-les en transferència adoptiva. Aquesta transferència fou aconseguida per la producció de cèl·lules agressores després d'ésser exposades a la limfoquina IL-2, (cèl·lules LAK = cèl·lules agressores activades per limfocines). Després de nombrosos experiments amb animals es van emprendre assaigs clínics amb pacients amb càncer metastàtic que no havien respost a les terapèutiques convencionals. Es van emprar limfòcits obtinguts per leucoforesi repetida; els leucòcits del pacient eren tractats aleshores amb IL-2 i s'injectaven junt amb IL-2 al pacient. Aquest tractament, que hom pot anomenar heroic, és sumament costós i a més presenta un gran risc a causa d'una possible infecció durant les manipulacions; els resultats a llarg termini no han estat tan prometedors com semblava que serien fa tres anys quan es varen iniciar. En efecte, les dades més recents indiquen que de 250 pacients tractats, varen aconseguir-se 5 remissions totals i 5 morts per efectes de la terapèutica (infeccions).

Immunostimulants diversos

Factor de transferència

La transferència específica d'antigen de la hipersensibilitat fou descrita el 1955, en trobar-se que extractes dialitzables de leucòcits d'un donant humà normal que reaccionava positivament a un derivat de proteïna purificada podien transferir la reactivitat cutània a recipients. La composició d'aquest factor ha estat parcialment elucidada: conté polipèptids lligats amb àcid inosínic i altres bases puríniques (Tsang i Fudenberg, 1986). Els efectes clínics obtinguts amb aquest factor com a immunostimulant són transitoris i sense efecte en SIDA.

Factor de necrosi de tumor (TNF)

Aquest factor fou descobert per Carswell en el sèrum de ratolins que havien estat infectats amb el bacil de Calmette-Guerin (BCG) i tractat a continuació amb endotoxina cosa que produïa una substància que, independentment de l'endotoxina, induïa una necrosi amb tumors malignes en els animals. Si bé les endotoxines podrien ésser agents que d'una forma no específica estimulen la immunitat contra tumors, la seva toxicitat impedeix l'ús en clínica.

Immunostimulants sintètics

Dietilditiocarbamat (DTC, Imutiol)

Es l'immunomodulador sintètic de més simplicitat en la seva constitució; fou desenvolupat per Renoux com a immunoadjuvant amb la finalitat que la manca de l'anell imidazòlic,

com al levamisole, pogues millorar les seves propietats immunostimulants. Aquest compost *in vivo* augmenta la proliferació de cèl·lules formadores d'anticossos IgG i també la resposta immunitària dependent de cèl·lules T. En assaigs clínics fase I i II, el DTC ha demostrat absència d'efectes tòxics i s'ha emprat en assaigs clínics en malalts de SIDA a França.

Cimetidina

Un derivat imidazòlic que influencia les reaccions inflamàtores i a més actua sobre diverses manifestacions de la resposta immunitària, tant humoral com cel·lular. Aquesta substància exerceix un efecte immunorestaurador per bloqueig de l'efecte immunosupressor de la histamina i ha estat emprat clínicament en el tractament de la hipogammaglobulinèmia i en alguns casos de malalts amb SIDA.

Inosina-pranobex

Aquest complex que té com a base la inosina ha estat investigat com a agent antivíric i immunomodulador (Hadden i Giner-Sorolla, 1981); apareix com augmentador de la proliferació cel·lular i de la producció d'interleucina-2. A més estimula l'activitat de les cèl·lules agressores cèl·lules NK; actualment s'assaja clínicament en diversos centres com a agent potencial en el tractament de la SIDA i síndromes similars.

Derivats de la hipoxantina

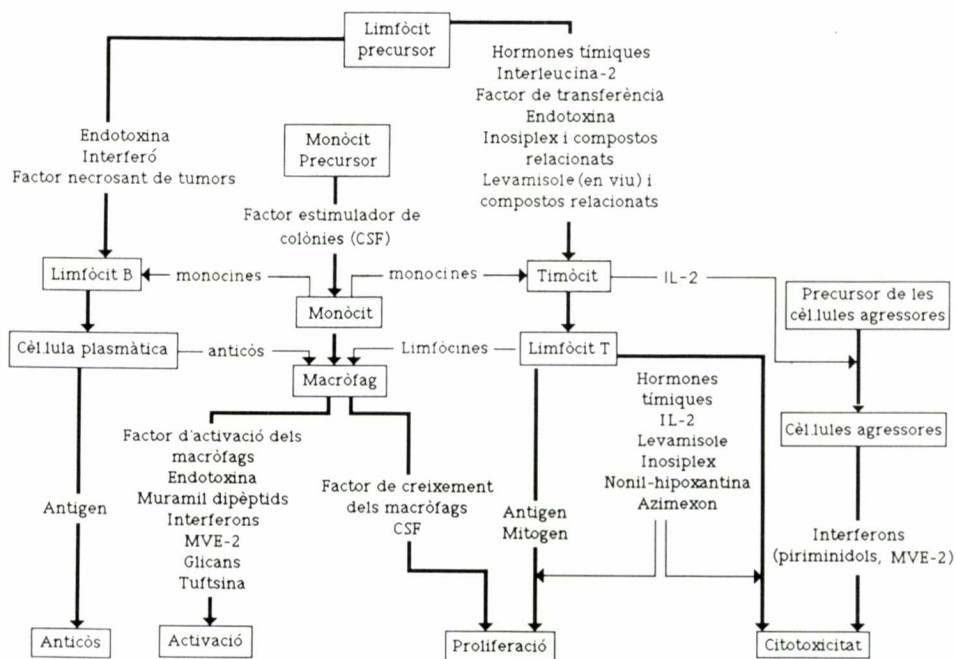
La presència d'hipoxantina en diversos immunomoduladors d'origen naturals o sintètics ens estimula a dur a terme síntesis de derivats d'aquesta molècula, anàloga i producte de desaminació del component major dels àcids nucleics, l'adenina. El prototipus d'aquesta sèrie de derivats fou la nonilhipoxantina (9-(2-hidroxi-3-nonil)hipoxantina), que posseeix activitat inhibidora de l'enzim adenosina desaminasa i destacada activitat immunostimulant que ha estat objecte de nombroses investigacions i assaigs preclínic i clínic i que es troba en fase actual de desenvolupament potencial (Giner-Sorolla i Hadden, 1987).

Una segona sèrie de derivats de la hipoxantina foren dissenyats i preparats prenent com a model la molècula del tiabendazol, una substància que havia estat descrita per Renoux com a immunostimulant. El prototipus d'aquesta sèrie fou la 8-(4'-tiazolil)hipoxantina (Giner-Sorolla, Segarra i Brooks, 1978).

Si bé els resultats obtinguts en els assaigs d'immunostimulació no foren satisfactoris, fet possiblement explicable per l'extrema insolubilitat dels productes, no gensmenys vàrem continuar sintetitzant derivats similars que són anàlegs d'una altra molècula reconeguda així mateix com a immunostimulant i que ha estat emprada en diversos estats d'immunodeficiència: el levamisole. Aquests nous composts són formats per la simple molècula d'hipoxantina amb el grup tiazòlic incorporat a l'imidazòlic. Tots dos grups o funcions són reconeguts independentment com a posseint efectes immunofarmacològics. El primer compost d'aquesta subsèrie és la 7,8-dihidrotiazolo(3,2e)hipoxantina («tiazolohipoxantina»), de la qual es deriven altres composts amb elevada activitat immunostimulant i que són així mateix en fase de desenvolupament.

Un resum gràfic de les teràpies immunitàries és representat en la Figura 4.

FIGURA 4
Teràpies d'immunomodulació



IV. Conclusions i punts de decisió

S'han perfilat els punts més sobresortints de la perspectiva que ofereix el complex camp de les immunodeficiències, el repte que representen i els nombrosos esforços adreçats a controlar-les. Ens trobem amb la realitat dels obstacles que s'interposen en l'assoliment de l'objectiu desitjat. S'han anat examinant un bon nombre d'agents biològics i sintètics, així com manipulacions clíniques, sense que, ara per ara, i malauradament, es pugui cantar victòria neta en cap dels aspectes d'aquest complex sector de la Medicina. Una part dels agents que s'han anat discutint semblen estar empantanegats en la fase I d'assaigs de toxicitat i dosificació clínica, sense ésser rebutjats en molts casos, ni tampoc avançar cap a fases subsegüents i cap al seu ús clínic. Sembla com si no es deixin sortir aquests agents de l'ambient de laboratoris acadèmics i s'eviti exposar-los a la pedra de toc de l'assaig clínic. Hi ha diversos factors que afecten aquest escenari, almenys als EUA, i que també es poden aplicar als països europeus.

Quins són els obstacles més grossos que hom pot assenyalar en l'experimentació i en la clínica? Experimentalment, hom troba la dificultat bàsica de models animals adequat per

a dur a terme els assaigs amb els agents en qüestió. A més de la dificultat d'extrapolar els resultats obtinguts a la situació clínica i dintre d'aquesta, ens trobem encara amb una sèrie d'entrebancs. Entre ells destaquen la manca d'homogeneïtat en les poblacions de pacients que es sotmeten a assaig clínic, una certa dificultat de seguir els resultats de la terapèutica en una població com la dels EUA de freqüent nomadisme. Més rellevant encara és el dilema d'efectuar o no assaigs amb un agent prometedor, pel sistema de la prova doblement cega, si bé per a malalties que no posen en perill immediat la vida del pacient, l'ús dels placebos és admissible es presenta, però una qüestió ètica quan la situació és de malalties amb terminació fatal, donada la inhumanitat que representa el fet d'administrar placebo quan hom pot esperar un benefici potencial del nou agent. Així va succeir amb l'assaig de l'azidotimidina (AZT) contra la SIDA en què, si bé al principi es van emprar placebos, aquests es van abandonar donat que es va considerar no gens ètic el fet de privar part dels pacients de la possibilitat d'una millora en el seu estat, si bé no d'un guariment.

Un altre aspecte a considerar és el fet que la majoria dels assaigs de noves terapèutiques d'immunodeficiències, tant causades per càncer com per virus, solen verificar-se en pacients en un estat molt avançat de la malaltia i que han estat sotmesos a una varietat de tractaments que són tots summament immunodepressors i que, per tant, el restaurar la taxa normal de l'estat d'immunitat és ben difícil. Es natural que si s'assagés el nou agent en pacients en estadis inicials de l'afecció es podria fer un judici més encertat de l'eficàcia del nou tractament; és ben lògic que es trobi dificultat i oposició, tant per part del pacient com del clínic especialista, perquè volen emprar mètodes reconeguts com a més adequats.

Les perspectives delineades sobre el tractament de les immunodeficiències en el seu present estat i projeccions al futur potser es titllaran de derrotistes; en tot cas cal considerar-les com una representació de la realitat, ja que s'ha tractat d'afrontar aquesta qüestió senzillament, amb objectivitat. Finalment, crec que cal confiar en la possibilitat de noves descobertes, seguint en aquest respecte el consell de Ramón i Cajal «d'ésser pessimista amb el cap i optimista amb les mans».

V. Bibliografia

Obres generals

1. BACH J.F.1982.Immunology, Wiley, Nova York.
2. FUDENBERG H.H.ed.1984. Immunomodulators, Plenum, Nova York.
3. GOLDSTEIN A.L.ed. 1984. Thymic hormones and lymphokines, Plenum; Nova York.
4. MAJDE J.A.1987. Immunopharmacology of infectious diseases, Liss, Nova York.
5. STITES D.P.ed.1984. Basic and clinical immunology, Lange, Los Altos. California.

Referències

1. AMMANN A.J.1984. Immunodeficiency diseases en Stites, ed., Basic and clinical immunology, pp. 384-422. (Resum de l'informe d'un Comité sobre Immunodeficiències de l'OMS - 1983 -) Immunotherapeutic agents.
2. CHIRIGOS M.A. i TALMADGE J.E.1985.Springer Semin. Immunopathol. 8:327-346.
3. DINARELLO C.A. i MIER J.W.1987.Lymphokines, New England. J.Med., 317:940-945.
4. FREUND J., CASALS J. i HOSMER E.D.1937. Sensitization and antibody formation after injection of tubercle bacilli with paraffin oil, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 37: 509-513.
5. GINER-SOROLLA A. i HADDEN J.W.1987. The development of 9-substituted purines as immunomodulators. en The role of pharmacology in pediatric oncology, Poplack, Massimo i Cornaglia-Ferraris, eds., Nijhoff, Dordrecht, pp. 275-284.

6. GINER-SOROLLA A., SEGARRA J.T. i BROOKS M.H.1978. Synthesis and screening of 8-(4-thiazolyl)purines, *J.Med. Chem.*, 21: 344-348.
7. HADDEN J.W.1987. *J. Amer. Med. Assoc.*, *Immunopharmacology: Immunomodulation and immunotherapy*, 258: 3005-3010.
8. HADDEN J.W. i GINER-SOROLLA A.1981. Isoprinosine and NPT- 15392: Modulators of lymphocyte and macrophage development and function en *Augmenting agents in cancer therapy*, E.M. Hersh et al, eds. pp. 497-522., Raven, Nova York.
9. ROSENBERG S.1985. Lymphokine-activated killer cells: a new approach to immunotherapy of cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 75:595- 603.
10. SMALLEY R.V. i BORDEN E.C.1986. Interferons: current status and future directions of this prototypic biological, *springer Semin. Immunopathol.*, 9:73-83.
11. SZTEIN M.B. i GOLDSTEIN A.L.1986. Thymic hormones - a clinical update. *Springer Semin. Immunopathol.* 9:1-18.
12. TSANG K.Y. i FUDENBERG H.H.1986. Transfer factor and other T-cell products, *Springer Semin. Immunopathol.* 9:22-31.

VI. Agraïment

L'autor desitja agrair a la Dra. Anne Galy, del Laboratori d'Immunofarmacologia, la revisió crítica del manuscrit i suggeriments valuosos. Així mateix vol expressar el seu reconeixement als Drs. Mercè Piqueras i Jordi Mas, del Departament de Genètica i Microbiologia de la Facultat de Ciències de la Universitat Autònoma de Barcelona, la seva excel·lent col·laboració tècnica. Al Professor Ricard Guerrero, el meu agraïment pel seu constant encoratjament i encertat consell.