

# ELS NOUS RECURSOS

per Franz J. Ingelfinger

80 (352/especial 1981

ciència 5/6)

Els avenços en l'hepatitis i la immunologia il·lustren la influència de la recerca bàsica i la innovació tecnològica a l'hora de planejar el passat, el present i el futur de la pràctica mèdica.

F.J. Ingelfinger, director emèrit de "The New England Journal of Medicine", morí a Boston el 26 de març del 1980. El seu article fou completat després de la seva mort i fou publicat amb el títol *Medicine a "Science"*, vol. 209, pàgs. 123-126, el 4 de juliol del 1980.

Copyright 1981 de l'American Association for the Advancement of Science

**10** No hi ha res que expressi millor el desenvolupament de la medicina americana des de la segona guerra mundial que la polèmica observació d'Aaron Wildavsky que "Estem millor però ens trobem pitjor".<sup>1</sup> Els grans avenços científics i tecnològics que han caracteritzat la medicina al llarg del segle XX expliquen la frase "estem millor". Paradoxalment, aquests mateixos avenços expliquen també que "ens trobem pitjor" i estan relacionats amb la influència dominant de la tecnologia a l'hora de planejar el passat, el present i el futur de la pràctica mèdica.

Abans de la segona guerra mundial s'havien fet, com és lògic, algunes passes gegants. Aquestes passes inclouen la introducció de l'anestèsia; el concepte de Claude Bernard de l'existència d'un medi intern en el cos humà que es defensa contra un món vast i heterogeni de *stresses*; el descobriment de la planta anomenada didalera (digital) com a font de la digitalina, que és encara avui dia una droga cardiovascular valuossíssima; la confirmació empírica de la validesa de la vacunació; la identificació dels grups sanguinis humans més importants; la importància del fetge en la contenció de les manifestacions de l'anèmia perniciosa i l'aïllament de la insulina per al control de la diabetis.

Més recentment, el progressos en la comprensió de la genètica humana han portat al que és, sens dubte, tan sols el començament de la medicina genètica. S'ha après molt sobre cromosomes humans i els gens que porten, fent possible la identificació en estat intrauterí de moltes malalties genètiques. Es coneixen més de cent errors de metabolisme determinats genèticament i de caràcter congènit, i alguns d'ells susceptibles de tractament. La fenilcetonúria (PKU) n'és un exemple. Una penetració més profunda a les hemoglobinopaties o altres desordres sanguinis, inclosa l'anèmia falciforme i la

talasèmia, els quals afligeixen molta gent, ens porta pel camí d'una nova intervenció terapèutica. L'ús amb seny de la tecnologia de recombinació del DNA ens podria portar algun dia a guarir algunes d'aquestes malalties a un nivell molecular, reemplaçant els gens defectuosos per d'altres de sans.

Però avenços fonamentals en aquest moment o en el previsible futur immediat no es produeixen de manera regular i molt sovint ni tan sols afecten la naturalesa general de la pràctica mèdica, que depèn en gran mesura de "l'art" de la medicina, una destresa que encara és part de l'habilitat del facultatiu per fer que el pacient se senti millor i que no sempre depèn del coneixement que té el metge de la ciència mèdica. De tota manera, el caràcter de la medicina ha canviat en aspectes molt substancials a partir de la segona guerra mundial, i això es deu, en gran mesura, als conceptes tecnològics i a les innovacions de la tecnologia que han millorat enormement aspectes específics de l'atenció mèdica, mentre que, al mateix temps, han portat una altra mena de repercussions.

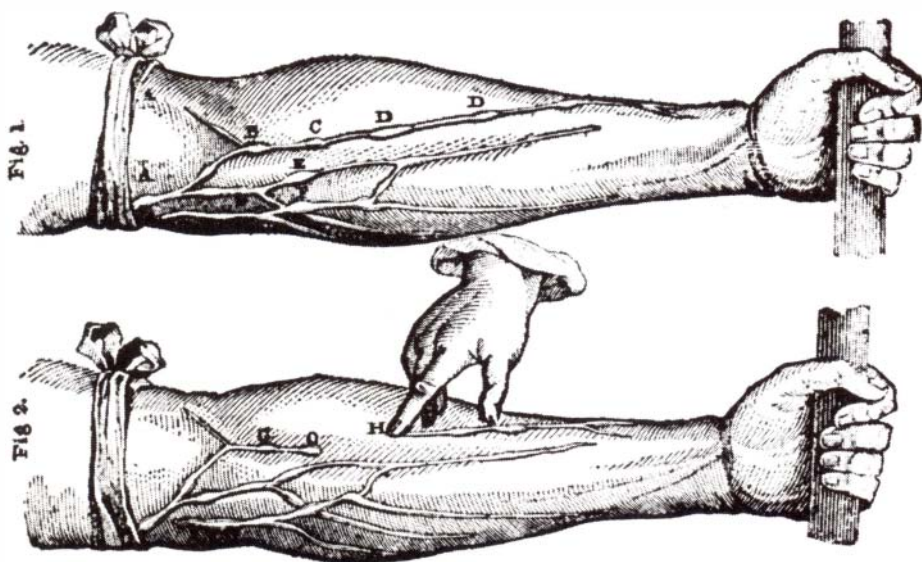
La tecnologia mèdica moderna augmenta el nostre benestar però també el comportament: ha fet del facultatiu un guaridor i un tècnic.<sup>2</sup> Moltes tècniques mèdiques noves són dissenyades per augmentar l'habilitat del metge per a fer un diagnòstic. La fibroscopia, les imatges obtingudes amb isòtops radioactius i diferents tests sensibles per a anàlisis bioquímiques de teixits i fluids del cos són inestimables per a acurar el diagnòstic de les malalties. Entre els equips per als nous sistemes de diagnòstic el més conspicu és potser la tonografia axial computeritzada -TAC o *scanner*- i la seva descendència radiològica, gràcies a la qual ha estat possible de "veure" lesions en el cervell i en d'altres indrets profunds del cos. El fet que aquest progressos tecnològics comporten un cost molt alt a la societat i que tendeixen a despersonalitzar el pacient és una qüestió que suscita moltes discussions en la comunitat mèdica i en la societat en general, però no pot deixar de ser esmentada ni tan sols en un breu article com aquest. Aquesta tecnologia, cara, despersonalitzada i molt sovint veritable salvadora de vides humanes, ha assolit un paper rellevant en el tracte del pacient que reflecteix els desenvolupaments tecnològics en la diagnòstic. La màquina cardio-

respiratòria ha fet possible sorprenents èxits quirúrgics inclosa, com és lògic, la trasplantació d'òrgans; l'equipament que ens és ara tan familiar com a part de les unitats de vigilància intensiva manté moltes vides que anteriorment s'haguessin perdut. La diàlisi renal, una empresa de milions de dòlars i d'un programa federal de mil milions de dòlars, fa possible que molts malats de ronyó puguin fer una vida productiva, però també prolonga, sense cap sentit, les vides dels malats sense cap esperança. Ja hem après, realment, que els avenços tecnològics també tenen aspectes negatius.

## MALALTIES INFECCIOSES

El triomf més gran de la medicina ha estat el control, i de vegades l'eradicació, de les malalties infeccioses. Aquest control s'ha aconseguit, segons diuen alguns, més per la millora de la higiene i la nutrició<sup>3</sup> que pel doctor i el seu maletí ple d'antibiòtics i vacunes. Però, sense cap mena de dubte, el metge hi té també el seu mèrit. Només en l'última dècada, per exemple, els investigadors han identificat els virus i les toxines bacterianes (sovint a partir d'organismes coliformes) que són responsables de tipus diversos de diarrea tropical, però la morbiditat i la mortalitat respecte a aquestes malalties, especialment en els infants, es redueixen millor amb una dieta adequada i pràctiques higièniques sanes. Les medecines poden ser més danoses que en un altre moment. Al revés, l'eliminació virtual de la polio als Estats Units el 1964, després d'una xifra rècord de 35 casos per 100.000 habitants el 1953, deu ser segurament en gran part gràcies a la recerca bàsica per a comprendre el virus de la polio i al desenvolupament d'una vacuna eficaç. El descens considerable en la freqüència de la tuberculosi és un exemple de les millores aconseguïdes gràcies a una diversitat de factors: les mesures de salut pública per una banda i les noves drogues (estreptomicina, àcid aminosalicilic, isoniàcid, etambutol i rifampicina) per l'altra.

Encara que les malalties infeccioses es troben raonablement dominades, queden focus de resistència. La malària en particular és encara



prevalent en moltes parts del món, com ho és l'esquistosomiasi. "Noves" infeccions víriques i bacterianes ("la malaltia dels legionaris" n'és un exemple) continuen apareixent. Però podem suposar que en cada cas es progressarà aplicant adequadament els actuals principis d'identificació, de control sanitari i del medi, vacunes i drogues. A més a més, som a la vora de noves perspectives terapèutiques per al control d'infeccions víriques. L'amantadina es considera una de les drogues antivirals més útils. De la interferona, ara objecte de l'interès públic, pot resultar una proteïna antivírica molt potent. Fou identificada per primer cop l'any 1957<sup>4</sup> com l'agent antivíric natural del nostre cos; isolada molt recentment a partir de cèl·lules sanguínies humanes, la interferona ha estat usada amb èxit en la teràpia experimental d'hepatitis i en infeccions greus d'herpes.<sup>5</sup> És segur que en poc temps els investigadors produiran la interferona en quantitats suficients (el més probable possible fent servir tècniques de manipulació genètica) que facin possible l'estudi a fons de les seves propietats. Si sobreviurà fins a justificar la seva reputació com un nou agent anticàncer o no, és una cosa que caldrà veure, però almenys sembla previsible la seva utilitat en el tractament de malalties víriques.

Malgrat el progrés que s'ha fet en el control de les malalties infeccioses, encara persisteix la por a les epidèmies. La prova està en l'alarma creada per la idea que la tecnologia de la recombinació del DNA deixaria anar pel món uns agents ultravirulents incontrolables que podrien matar la gent a milers. I el desafortunat esforç fet per la vacunació contra la grip porcina ens mostra com una nació sencera pot respondre al perill d'una infecció vírica d'una manera que, vist amb la distància del temps, sembla no sols irracional, sinó també histèrica. Sembla una ironia, en certa manera, que després dels èxits que hem aconseguit en protegir la majoria de la població de l'amenaça de les epidèmies àmpliament difoses, el perill d'infecció a un grup de pacients limitat però important ha augmentat a causa dels esforços mèdics. A causa de les mesures immunosuppressives que s'utilitzen per a pacients de trasplantacions, per a individus amb càncer i per a persones amb moltes altres malalties, està creant iatrogènica-ment un gran nombre de pacients especialment susceptibles a agents infecciosos. Aquests pacients no solament són molt vulnerables a patògens coneguts, sinó que també són molt susceptibles a infeccions atzaroses per microorganismes que normalment no són infecciosos per als

éssers humans. En aquests pacients aquests organismes poden causar una infecció aclaparadora o la mort. Com que se suposa que augmentarà el nombre de pacients amb sistemes d'immunitat iatrogènica suprimits, la resistència disminuïda en l'home, més que una agressió augmentada de bacteris i virus, donarà una persistència creixent de malalties infeccioses, encara que no podem oblidar el problema dels organismes que es tornen resistents als antibiòtics que han provat ser unes armes tan potents en contra d'ells.

Cap discussió sobre medicina en les últimes dècades que no inclogui quantitats no pot ser completa: qualsevol autor assenyat s'absté de ni tan sols intentar aquest objectiu. Però és possible d'assenyalar un parell d'àrees amb detall que, a més a més dels camps ja esmentats, sobresurten com a exemples del que és més característic de la ciència mèdica com jo l'entenc i que mostren molt clarament on la recerca bàsica i la pràctica mèdica tenen connexió l'una amb l'altra. Aquestes són l'hepatitis i la immunologia, especialment el sistema HLA.

## HEPATITIS

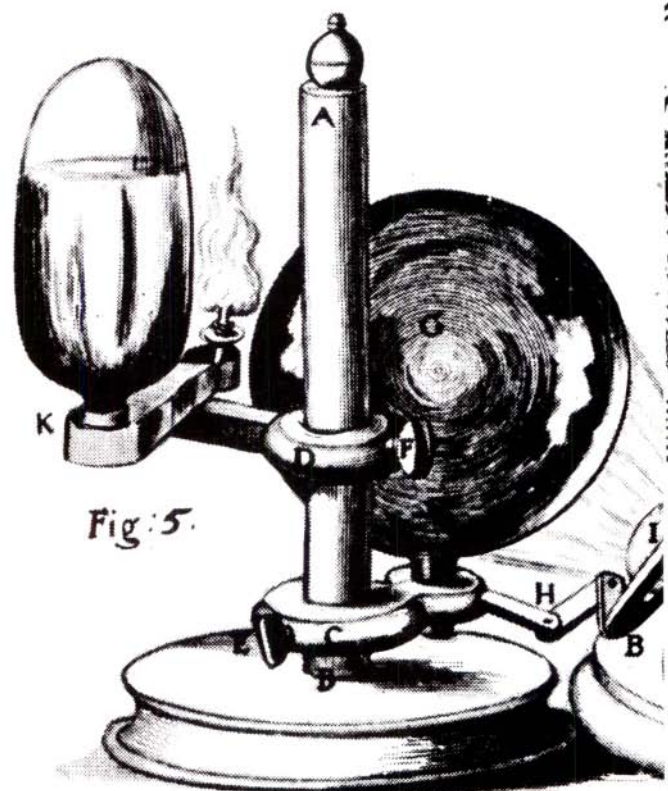
La descripció de les diverses formes de l'hepatitis vírica durant aquests últims quinze anys és una història molt interessant, envoltada d'esperances, perills, estudis serològics i microscòpics molt acurats, problemes ètics i premis Nobel per a dos americans. En les observacions fetes durant i després de la segona guerra mundial, l'hepatitis infecciosa es va dividir en dos tipus principals, cadascun atribuït experimentalment a virus diferents. Un d'aquests tipus es va classificar com hepatitis infecciosa ordinària o hepatitis A, que afecta principalment criatures o adults joves. Es caracteritza per la seva transmissió fecal-oral, un període d'incubació curt (de setmanes) i un curs benigne. L'altre tipus, anomenat posttransfusió o hepatitis de tipus B, va ser atribuït a una transmissió parental de sang o de productes sanguinis. Té un temps d'incubació llarg (de mesos), tendeix a afectar persones grans i té un curs més sever i de vegades mortal.

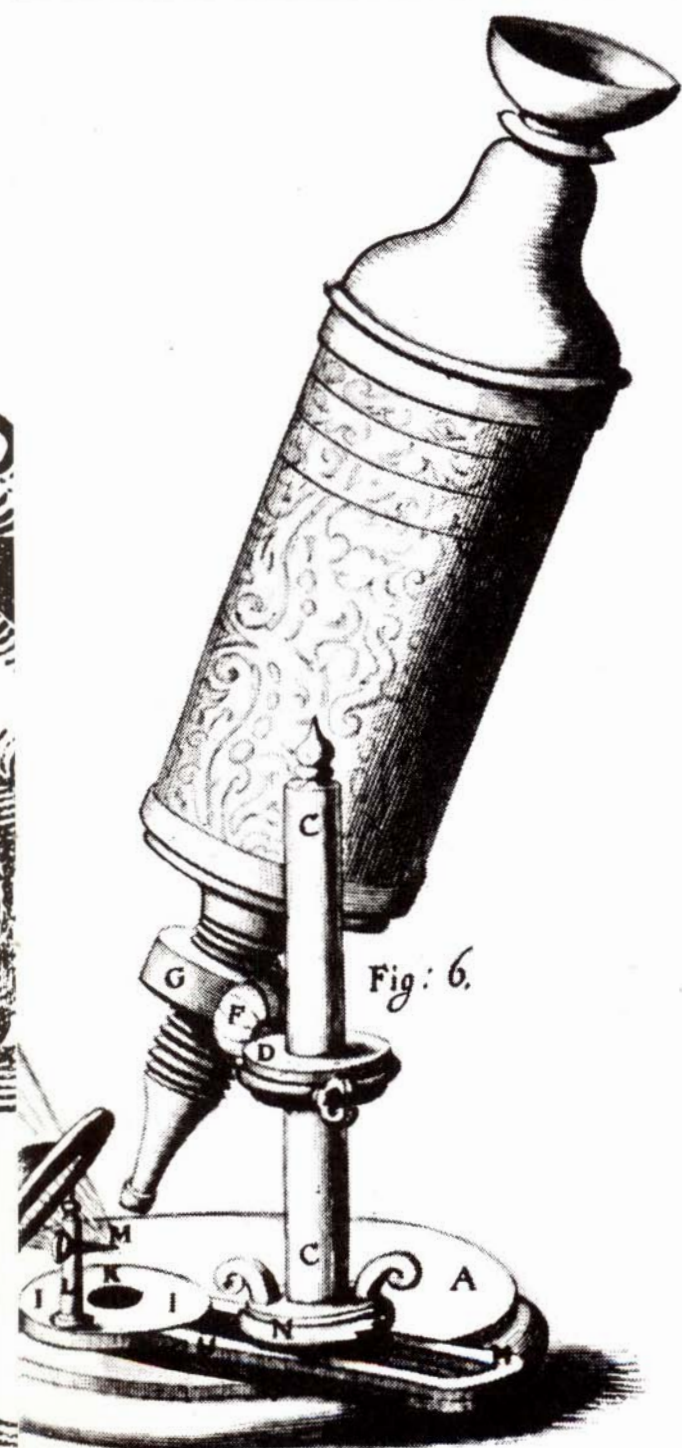
L'any 1965, un genetista anomenat Baruch Blumberg, mentre estudiava els perills antigènics de plasmes humans variis exposant-los als molts anticossos trobats en la sang dels pacients que havien rebut transfusions de sang múltiples, va identificar un antigen desconegut en la sang d'un aborígen australià.<sup>6</sup> Blumberg el va

anomenar l'antigen Austràlia. L'observació subsegüent que l'antigen Austràlia es troba a la sang de pacients que es creu que tenen hepatitis B<sup>7</sup> va precipitar una allau d'investigacions que va portar a la identificació de l'antigen Austràlia com la capa de la superfície del virus de l'hepatitis B (designat com HBs Ag per l'antigen de superfície de l'hepatitis B). D'altres marcadors serològics relacionats amb l'hepatitis<sup>8</sup> han estat descrits, inclòs el nucli de l'antigen de l'hepatitis B (HBc Ag) —que es creu que és un component integral del mateix virus— i d'anticossos a aquests antigens. La presència d'antigens ha estat demostrada per tècniques immunològiques; diferents partícules i fragments de virus en teixits i en la sang han estat visualitzats al microscopi electrònic. L'antigen de superfície de l'hepatitis B ha estat encara més dividit per determinants de subtipus classificades com *a*, *d*, *y*, *w* i *r*. Aquestes determinants de subtipus no semblen afectar el curs clínic de l'hepatitis però són provocatives epidemiològicament en la mesura que gran part de les hepatitis B d'Amèrica i d'Europa pertanyen als subtipus manifestes *a d r* i als subtipus *a d r a* l'Orient. Un altre antigen associat de vegades amb l'HBs Ag és l'HBc Ag (antigen e); la presència d'aquests dos antigens indica una forma de la malaltia particularment infecciosa en la qual és probable que el fetge estigui afectat.

Desenvolupaments molt similars han aclarit l'hepatitis A. Les partícules del virus responsables han estat descobertes en les defecacions amb el microscopi electrònic; l'anticòs pot ser identificat immunològicament en la sang. Però ara sembla que molts casos s'han anomenat no-A, no-B, o hepatitis del tipus C.<sup>9</sup> Encara que no-A i no-B és una descripció incòmoda, és preferible a dir hepatitis C perquè més endavant algun estudi revelarà probablement que les etiologies víriques de la "nova" hepatitis són diverses o millor dit múltiples.

S'espera una descripció més profunda de les formes víriques de l'hepatitis. Avenços ja fets i que s'estan fent, en aquesta direcció, potser no seran terapèuticament útils, però ens portaran importants beneficis en termes de salut pública i noves eines de diagnòstic. La prevenció, més que el tractament en si, ens és facilitada. Els donadors de sang, per exemple, poden ser investigats per tal d'eliminar de la donació les persones que són portadores cròniques de l'hepatitis B. Com a resultat d'excloure l'hepatitis B, gairebé tots els casos actuals (80 o 90 per cent) d'hepatitis de posttransfusió són virus no-A, no-B. A més a més, el nostre coneixement





actual ens hauria de permetre d'aconseguir les vacunes apropiades; en aquest respecte s'està fent un gran progrés.

Durant els anys en els quals el coneixement sobre l'hepatitis s'estava expansionant ràpidament, una *cause célèbre* ètica es va desenvolupar a partir d'un protocol experimental dissenyat per Saul Krugman, el qual estava estudiant l'hepatitis en els retardats mentals a l'hospital Willowbrook de l'Estat de Nova York.<sup>9</sup> Com que gran part d'aquests nens, com d'altres que tenen un entorn institucional, s'infectaven espontàniament d'hepatitis, Krugman no va veure cap mal a exposar-los deliberadament a virus d'hepatitis per mitjans orals o parentals. Els experiments de Krugman van ser molt valuosos en la delineació de tipus d'hepatitis, però van causar un gran enrenou entre les consciències ètiques de la burgesia del final dels anys 60 i el principi dels 70. Ara, no es podrien repetir.

Encara resten, però, qüestions ètiques. El personal a les unitats d'hemodiàlisi corren probablement el risc de contraure l'hepatitis B per la seva exposició molt freqüent a sang i agulles infectades. Els qui treballen a les unitats d'oncologia corren també un risc elevat, perquè molts dels seus pacients, immunosuprimits com a teràpia del seu càncer, porten hepatitis B, o virus no-A, no-B. Mereix aquest personal una consideració especial? Potser més important: ¿Com haurien de ser tractats aquests metges, infermeres, dentistes i d'altres treballadors en el camp de la medicina que són portadors d'hepatitis B? Se'ls hauria d'encoratjar o se'ls hauria d'exigir un canvi de feina per no exposar els seus pacients al virus? Aquesta qüestió encara està per contestar.

## IMMUNOLOGIA

Si el premi Nobel Blumberg va descobrir l'HB<sub>s</sub> Ag, un altre Nobel, Rosalyn Yalow, va fer possible mesurar l'HB<sub>s</sub> Ag i d'altres antigens i anticossos relacionats amb l'hepatitis en inventar, amb Solomon Berson, el radioimmunoassaig.<sup>10</sup> Amb aquesta tècnica tan remarcable les quantitats de femtogram ( $10^{-15}$  gram) poden ser detectades i quantificades en diferents materials biològics. El principi d'inhibició competitiva de la tècnica de radioimmunoassaig es pot resumir de la següent manera. Els antigens sense marcar en mostres desconegudes competeixen amb antigens etiquetats per lligar-se a un anticòs, i disminueix per tant el lligament dels antigens

marcats. Per determinar la concentració d'antígens en una mostra desconeguda, el grau d'inhibició competitiva observat en aquesta és comparat amb l'observat en solucions estàndard conegudes.

El radioimmunoassaig és un dels avenços clínics més fantàstics possibles gràcies a la recerca immunològica bàsica. La immunologia tracta del reconeixement d'un mateix i la seva defensa en contra del no-un mateix. Un sistema d'anticossos vast i complex, del qual l'HB<sub>Ag</sub> és un sol exemple, és responsable del que es coneix per immunitat humoral. La immunitat humoral, que confereix una protecció passiva i temporal en contra de diversos processos infecciosos, depèn de la presència i la funció dels limfòcits B i de les cèl·lules plasmàtiques. Aquestes cèl·lules elaboren les immunoglobulines (Ig) que es troben al plasma humà i designades IgA, IgG, IgM, IgD. Aquestes molècules Ig són en gran part responsables de la protecció passiva i temporal conferida en contra de la infecció. IgA és la immunoglobulina principal de les secrecions intestinals. IgG juga el seu paper principal en la hipersensibilitat immediata que caracteritza les secrecions anafilàctiques.

L'altre gran grup de limfòcits és el que es coneix per cèl·lules T. Derivades de la glàndula timo, aquestes cèl·lules són responsables de la immunitat cel·lular, inclosa la hipersensibilitat retardada, i es manifesten clínicament per un fenomen com els dels tests de la pell per la tuberculosi i l'erupció que apareix en haver-se exposat a l'ortiga. Les cèl·lules T han estat classificades segons la seva funció immunològica en subtipus: "inductores", "ajudants", "supressores", "efectores" i "occidors".<sup>11</sup> Les cèl·lules T "ajudants" promouen la formació d'anticossos humorals per cèl·lules B; les cèl·lules T "supressores" disminueixen la formació d'anticossos humorals per cèl·lules B i les cèl·lules T "efectores" participen en reaccions d'hipersensibilitat retardada. Els limfòcits citotòxics podrien jugar un paper en la no acceptació d'òrgans trasplantats. Els diferents tipus de limfòcits immunoreguladors T poden ser separats per una anàlisi *in vitro* de les seves funcions, i en alguns casos per marcadors de glicoproteïnes en la superfície de les cèl·lules T.

Nombrosos desordres clínics expressen les anormalitats del sistema immunològic. Alguns, principalment deficiències immunològiques, són determinats genèticament i afecten principalment els infants i nens. Però les immunode-

## DESORDRES CLÍNICS EN EL SISTEMA IMMUNOLÒGIC

ficiències es poden adquirir a qualsevol edat. La seva patogènesi respecte a l'activitat de limfòcits és sovint molt complexa; una deficiència de formació de cèl·lules B, com es troba en diversos tipus d'hipogammaglobulinèmia, pot reflectir una producció anormal de cèl·lules B, una disponibilitat reduïda de cèl·lules T "ajudants", una excessiva activitat de cèl·lules T "supressores" o una combinació d'aquests tres mecanismes.<sup>12, 13</sup>

Com que existeixen d'altres permutacions de la funció anormal dels limfòcits i com que altres factors serològics (del complement, per exemple) afecten el procés immunològic, hi ha moltes varietats d'immunodeficiència. De tota manera, la seva prevalença total és baixa. L'estudi de les síndromes d'immunodeficiència, per consegüent, ajuda a aclarir i elucidar els detalls del procés immunològic. Els coneixements adquirits d'aquesta manera podrien, en un futur, portar a intervencions terapèutiques del tipus de promocionar o inhibir una funció immunològica específica.

Molt més comunes que les immunodeficiències són les malalties que es caracteritzen per reaccions immunològiques excessives o mal dirigides. Dos exemples que en sobresurten són els desordres atribuïts a (i) la autoimmunitat i (ii) la deposició dels "complexos immunològics" als teixits. En algunes de les malalties autoimmunitàries, les cèl·lules hostes s'alteren per drogues o virus i actuen com antígens forasters que estimulen una resposta immunològica que destrueix les cèl·lules hostes alterades i potser fins i tot cèl·lules hostes similars en estat normal. En altres casos els processos immunològics semblen estar fets malbé, fins al punt que no reconeixen les cèl·lules normals i les ataquen. Exemples clínics de malalties que es creia que es basaven en l'autoimmunitat inclouen l'anèmia hemolítica, la miastènia gravis, certs desordres tiroïdals i alguns casos d'hepatitis crònica. L'anèmia hemolítica autoimmunitària pot ser precipitada per certes drogues i algunes malalties neoplàsiques.

En aquelles malalties que es caracteritzen per la formació de complexos immunològics, els components crucials dels dipòsits acumulats a diversos òrgans consisteixen essencialment en antígens, anticossos i complement. Un cas ocasional de l'hepatitis B vírica és, per exemple,

complicat per glomerulonefritis; en aquests casos, els complexos que contenen HB<sub>Ag</sub>, que és un anticòs de l'Hbs, i els complements han estat identificats per la immunofluorescència en la membrana primària del glomerul.

Diversos fenòmens característics de l'autoimmunitat han estat descrits en pacients amb processos inflamatoris de les articulacions. L'artritis reumatoide, per exemple, està associada al desenvolupament de "factors reumatoïdes" en la sang i el fluid sinovial. Els "factors reumatoïdes" són complexos provinents principalment dels anticossos IgM i IgG. Una prova encara més convincent de l'autoimmunitat es troba al lupus eritematos dissèminat (LED), una de les malalties pròpies de molts òrgans a la vegada. Els processos que es creu que afecten l'autoimmunitat es fan molt evidents a través d'exàmens histològics, serològics i clínics. Dipòsits de complexos immunològics es troben a diversos teixits, i el sèrum dels pacients amb LED sobreix d'anticossos contra substàncies nuclears, entre les quals s'inclou l'àcid desoxiribonucleic (DNA). Entre les manifestacions clíniques que tenen lloc, hi ha l'anèmia hemolítica, la glomerulonefritis, la inflamació dels vasos sanguinis (vasculitis) i l'artritis. Desgraciadament, excepte en el cas de l'autoimmunitat induïda per drogues, els agents etiològics que inicien els desordres autoimmunitàries són vagament comprensos. El tractament actual és encara bàsicament simptomàtic. En casos molt severos, es poden fer servir la immunosuspensió amb corticoesteroides o les drogues citotòxiques azatiopina o ciclofosfamida però aquests agents són arriscats per ells mateixos. El gran desafiament quant al futur és el desenvolupament de mesures que deturin les reaccions immunològiques trastornades sense fer malbé les que són normals. Una possibilitat que es troba ara en estudi és la preparació i l'ús d'antisèrum dirigit en contra d'algunes fraccions de limfòcits.

## EL SISTEMA D'HISTOCOMPATIBILITAT

Encara que els desordres del sistema immunològic siguin difícils de tractar, un coneixement més a fons d'aquest sistema ha mitigat almenys un problema: el rebuig d'òrgans trasplantats. La virtuositat tècnica ens permet no sols la trasplantació de ronyons i cors, sinó també de fetges, la medul·la òssia, el teixit d'illot pan-

creàtic i d'altres. Per a obtenir els donadors d'òrgans apropiats en nombre suficient, això no obstant, cal l'ús de fonts aloègenes, un procediment que convida al rebuig d'òrgans trasplantats per una falta d'histocompatibilitat entre el donador i el rebedor. El descobriment i l'elucidació del sistema de HLA d'histocompatibilitat ha millorat la supervivència dels empelts alogènics i ha mostrat que la susceptibilitat a algunes malalties és influenciada pels nostres gens.<sup>14</sup>

Els antigens de HLA, cada un dels quals està determinat genèticament per un al·lel situat al *locus* del braç més curt del cromosoma 6, es troben a la superfície de pràcticament totes les cèl·lules nucleades del cos. Els *loci* d'histocompatibilitat que s'han identificat s'han etiquetat com A, B, C, D i DR (D-relacionat).

El patró d'histocompatibilitat als teixits (l'haplotipus fenotípic) es pot identificar serològicament pels antigens HLA produïts pels *loci* A,B,C i DR; els tipatges d'antigens de D requereixen a més l'ús de limfòcits especialment preparats. Com que una gran varietat d'al·lels podrien ocupar cada *locus*, els antigens corresponents serològicament definits, anomenats "especificitats", són també nombrosos. A cada antigen HLA serològicament definit se li ha donat una lletra que designa el *locus*, seguida d'un nombre únic per cada antigen.<sup>15</sup> Així, una persona pot heretar un haplotipus HLA de A1, B8, Cw4, DRw2 (w indica una classificació provisional) d'un progenitor i un haplotipus diferent de l'altre.

Hi ha moltes aplicacions clíniques per al tipatge dels antigens d'histocompatibilitat en els teixits, que van des de demostrar que dos pares diferents engendraren una parella de bessons en un cas de superfecundació fins a la confrontació dels haplotipus del donador i del receptor quan s'emprèn la trasplantació. En general, els alògrafs que s'obtenen de familiars propers del receptor sobreviuen més si s'avenen les especificitats HLA-A i HLA-B del donador i del receptor; però la supervivència de trasplantacions d'òrgans que provenen de cadàvers sembla dependre fins a un cert punt de l'avenença de les especificitats D o DR.<sup>16</sup> S'espera la identificació d'especificitats addicionals, i això hauria de millorar la perspectiva de les trasplantacions d'òrgans obtinguts de cadàvers, un desenvolupament necessari tenint en compte el nombre limitat d'òrgans que els pares, els germans o els fills del receptor poden donar.

L'anàlisi dels haplotipus de HLA ha demostrat la seva utilitat pel que fa a estudis ètnics de grups de població, però l'avenç més interessant

ha estat la troballa d'una associació entre algunes malalties i certes especificitats HLA.<sup>17</sup> L'associació més sorprenent es troba en pacients amb espondilitis anquilosant; prop d'un 90 per cent d'ells tenen l'antigen B27. Com que el B27 es troba solament en un 7 per cent de la població blanca, una persona blanca amb un haplotipus que contingui B27 corre dotze vegades més el risc de tenir l'espondilitis anquilosant que la resta de la població blanca. Altres desordres associats, potser no tan sorprenents, amb diversos antigens HLA inclouen la síndrome de Reiter, l'enteropatia gluten-sensitiva (malaltia celiaca), la diabetis mellitus juvenil, la miastènia gravis, l'esclerosi múltiple i algunes malalties del tiroides i de les glàndules suprarenals. Associacions d'aquesta mena donen peu a la hipòtesi que moltes malalties de la humanitat es deuen no sols a invasions d'origen extern, sinó també a una susceptibilitat determinada genèticament de l'hoste. El temps i una recerca més profunda ens revelaran la validesa d'aquesta hipòtesi i l'extensió de la seva aplicació.

Un camp molt intrigant i encara relativament misteriós és la influència dels processos immunològics en la neoplàsia. La neoplàsia s'acompanya de l'aparició de neoantigens cel·lulars associats a tumors en un gran nombre de models molt curiosament estudiats. Per què, doncs, l'hoste no desplega una defensa immunològica efectiva? S'han aventurat moltes explicacions, com la presència de factors de bloqueig del tipus d'antigens alliberats per les cèl·lules tumorals o els complexos antigens-anticossos en el sèrum. Més recentment, s'ha proposat que l'activitat cel·lular supressora de l'hoste incontrolada podria disminuir les respostes immunològiques antitumorals efectives i augmentar el creixement tumoral.<sup>17</sup> Una comprensió de les cèl·lules supressores en la neoplàsia podria induir a una revalorització dels efectes que diversos agents immunoterapèutics comunament usats, com els organismes BCG (tuberculina), exerceixen en el sistema immunoregulador dels pacients amb càncer. El fracàs general de la immunoteràpia en la neoplàsia amb aquests agents pot haver resultat en part a partir de la capacitat demostrada dels agents per activar les cèl·lules supressores. Noves estratègies immunoterapèutiques que incorporen les perspectives recents respecte a la cèl·lula supressora podrien ajudar els pacients amb càncer activant selectivament les cèl·lules hostes involucrades en la defensa en contra del creixement neoplàsic mentre que anul·larien el sistema de cèl·lules supressores.

Sens dubte, la medicina té un llarg camí a

recórrer. Els avenços que contribueixen a aquest "sentir-se millor" és probable que també continuïn creant exemples o casos del "sentir-se pitjor". Malgrat tot, reconeixem que si s'enfoca l'atenció cap a algunes malalties orgàniques serioses —infeccioses, immunològiques, fins malignes— les contribucions de la ciència i la tecnologia a la medicina moderna han estat realment prodigioses; i ens donen confiança de cara al futur.

( F. J. Ingelfinger )

#### Notes i referències.

1. A. Wildavsky, "Daedalus" (hivern 1977), p. 105.
2. F.J. Ingelfinger, "Science" núm. 200, 942 (1978).
3. T. MacKeown, *The Role of Medicine: Dream, Mirage or Nemesis?* (Nuffield Provincial Hospital Trust, Londres, 1976).
4. T.C. Merigan, "N. Engl. J. Med." núm. 300, 40 (1979).
5. B.S. Blumberg, H.J. Alter, S. Visnich, "J. Am. Med. Assoc." núm. 191, 541 (1965).
6. A.M. Prince, "Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A." núm. 60, 814 (1968).
7. P.V. Holland i H.J. Alter, "Med. Ann. N. Am." núm. 59, 849 (1975).
8. S.M. Feinstone, A.Z. Kapokian, R.H. Purcell, H.J. Alter, P.V. Holland, "N. Engl. J. Med." núm. 292, 767 (1975).
9. S. Krugman, J.P. Giles, J. Hammond, "J. Am. Med. Assoc." núm. 200, 365 (1967).
10. R.S. Yalow i S.A. Berson, "J. Clin. Invest." núm. 39, 1157 (1960).
11. H. Cantor i E.A. Boyse, "Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol." núm. 43, 23 (1976).
12. T.A. Waldmann, R.M. Blaese, S. Broder, R.S. Krakauer, "Ann. Intern. Med." núm. 88, 226 (1978).
13. F.P. Siegal, M. Siegal, R.A. Good, "N. Engl. J. Med." núm. 299, 172 (1978).
14. W.F. Bodmer, "Br. Med. Bull." núm. 34, 213 (1978).
15. V.C. Joysey i E. Wolf, *ibid.*, pàg. 217.
16. P.J. Morris, J.R. Batcheler, H. Festenstein, *ibid.*, pàg. 251.
17. J. Dausset i A. Svegaard, Eds. "HLA i Disease" (Murksgaard, Copenhagen, 1977).