

MÉS ENLLÀ DE LA QUIMIOTERÀPIA: EL DESENVOLUPAMENT D'AGENTS IMMUNOSTIMULANTS

per

A. GINER-SOROLLA

Programa d'Immunofarmacologia, *College de Medicina,*
Universitat de Sud-Florida, Tampa, Florida, 33612, EUA

SUMMARY

The antiviral and anticancer chemotherapy has not lived up to its expectations. Some types of tumors and viruses respond to this kind of therapy, but unfortunately it is quite often accompanied by side effects, such as intolerable toxicity, appearance of the phenomenon of resistance and the incidence or secondary tumors in survivors to its treatment. All these drawbacks stimulated the search for an alternative route to this kind of treatment. Immunotherapy offers the distinct possibility of enhancing the defenses of the body («pro-host» strategy). This approach consists of the administration of drugs which augment the activity of the cellular components involved in the immune surveillance. The new derivatives described here have as the basic component the hypoxanthine molecule, substituted at the N-9 or at the N-9 and C-8 positions. Two of these compounds have shown a potent and diversified mode of action as immunostimulants and antimetastatic agents. Some suggestions are put forward, about the plausible mode of action of these new drugs, as well as the possibility that structural modifications may lead to more active compounds.

RESUM

Hom descriu el fet que la quimioteràpia antineoplàstica i antiviràtica, bé que efectiva en certs casos, pateix del greu inconvenient d'una toxicitat sovint intolerable, l'aparició del fenomen de resistència per l'administració prolongada, i el potencial d'induir càncers secundaris pel caràcter carcinogen que posseïxen la majoria dels agents emprats clínicament. L'estratègia immunoteràpica que hom proposa és fonamentada en l'estimulació de les defenses pròpies de l'organisme contra càncer i virus, mitjançant l'administració de fàrmacs que augmentin l'activitat dels elements cel·lulars involucrats en la vigilància immunològica. Els nous compostos en desenvolupament tenen com a denominador comú la molècula d'un producte natural, la hipoxantina, substituïda bé a la posició N-9 o bé a les posicions N-9 i C-8; els prototips estudiats han mostrat una potència i diversitat d'acció immunostimulant i antimetastàtica que els converteixen en candidats per a ús clínic. Hom finalitza el treball amb unes especulacions sobre el plausible mode d'acció d'aquests nous compostos així com sobre la possibilitat que modificacions estructurals dels prototips descrits puguin assolir una major eficàcia.

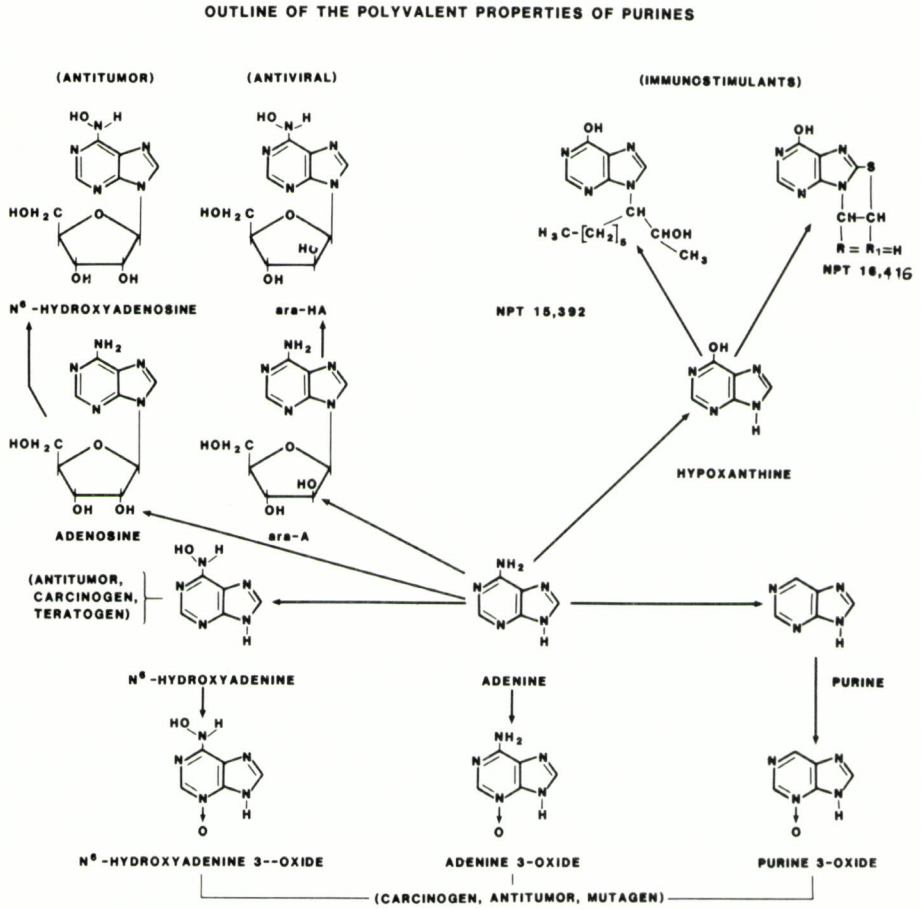


Figura 1

Introducció

La terapèutica antineoplàstica i antiviràsica ha estat centrada durant els tres darrers decennis en l'estudi i aplicació d'agents citostàtics d'origen sintètic (com ara agents alquilants i antimetabòlits) i naturals (alcaloides i antibiòtics). Amb aquests fàrmacs hom ha aconseguit, per a certs tipus de tumors malignes, un elevat percentatge de remissions; així, els del sistema limfàtic i d'alguns òrgans del sistema reproductiu. Malauradament, una gran proporció de neoplàsies són refractàries al tractament quimioteràpic. A aquest obstacle s'afegeix el fet que l'ús dels agents quimioteràpics va acompanyat d'efectes tòxics sovint intolerables, a més del fenomen de resistència pel qual un tipus de càncer que responia al tractament es torna al cap d'algun temps resistent al fàrmac. Aquest inconvenient ha estat en part solucionat per la introducció de la terapèutica combinada: diverses drogues amb diferent mode d'acció i també diferent toxicitat, emprades simultàniament, donen generalment millor resultat que quan hom les administra soles. Un fenomen que també és característic d'aquest tipus d'agents consisteix en l'aparició de càncer secundari, bé que amb reduïda incidència, en aquells pacients que sobreviuen pel tractament quimioteràpic. L'aparició d'aquest càncer secundari és atribuïble a l'efecte carcinogen d'alguna o algunes de les drogues emprades. És ben conegut el fet que la majoria dels agents quimioteràpics emprats clínicament són carcinògens en animals. Aquest fenomen únic d'uns fàrmacs que produeixen la malaltia que hom suposa que és la diana de llur activitat, pot ésser degut en part a acció directa i també potser a l'efecte immunosupressor que és comú de totes les substàncies carcinògenes. Aquest efecte va lligat a la natura intrínseca de l'acció citostàtica dels fàrmacs quimioteràpics, que actuen per inhibició de la síntesi de proteïnes, incloses les del sistema immunitari, els anticossos. Aquesta immunosupressió concomitant de l'acció antineoplàstica és un dels obstacles per a la consecució de guariment de la majoria de tumors malignes.

En models experimentals, aplicables en certa manera a la situació clínica, fou observat que, amb determinats agents quimioteràpics, hom pot aconseguir la destrucció del 99,999 % de les cèl·lules canceroses en un animal; la resta, el 0,001 %, escapa a l'acció del fàrmac perquè no li és possible de penetrar en els anomenats «santuaris» o reserves de cèl·lules neoplàstiques, que al cap d'un cert temps proliferen de nou i a més es tornen resistents al tractament inicial.¹ A resoldre aquest problema s'adreça la immunoteràpia, bé aïlladament o en combinació amb altres modalitats de tractament.

¹ A. GINER-SOROLLA, Monografies mèdiques (Barcelona) 12: 64, 1976.

La resposta immunitària en càncer

D'acord amb els coneixements moderns expressats entre altres per MCFARLANE BURNET, THOMAS, GOOD i altres ²⁻⁴ hom pot considerar els tumors malignes com a empelts de teixits en creixement continu als quals hom pot aplicar les característiques de reactivitat (rebuig) de l'«autoempelt». Les cèl·lules canceroses contenen diversos antígens de trasplantament comuns a les cèl·lules normals i, a més, uns antígens específics relacionats amb el tumor. Ha estat demostrada experimentalment la presència d'aquests antígens, que si bé són de capacitat reduïda, constitueixen una de les bases per a una possible manipulació terapèutica immunològica.

Tota noció de defensa biològica, com ara la resposta immunitària, és fonamentada en els conceptes evolucionaris darwinistes. L'existència d'un sistema de defensa immunitària seria una part de la funció de la «lluita per l'existència» («*struggle for life*»);⁵ L'aparició de defenses biològiques es dona ja en invertebrats primitius,⁴ defenses que mostren una complicació extrema en els mamífers. La divisió clàssica dels tipus de resposta immune, la humoral i la cel·lular, és vàlida encara avui, i, d'elles, la cel·lular ha estat àmpliament estudiada en els últims anys. Entre els tipus de cèl·lules limfocítiques que reconeixen i reaccionen contra un gran nombre d'antígens específics, hi ha les cèl·lules T i B. Les cèl·lules T depenen del tim per a llur maduració i adquisició d'activitat, no són actives per elles mateixes; ara bé, actuen per exposició a antígens específics o mitjançant certes cèl·lules accessòries (macròfags) o altres factors que en forma inespecífica augmenten l'activitat citotòxica (lectines, fitohemoaglutinines, concanavalina A). Els macròfags tenen la capacitat de reconèixer i destruir cèl·lules neoplàstiques *in vivo* sense l'ajut de cap altre component del sistema immune i poden ésser activats per diversos immunostimulants (*Corynebacterium parvum*, BCG, entre els d'origen biològic; polinucleòtids, nucleòsids, derivats purínics i altres, entre els de composició definida).⁶⁻⁸

L'estudi de la resposta immune ha experimentat un progrés considerable amb el descobriment que estats d'immunodeficiència congènita són associats amb defectes en enzims involucrats en el metabolisme de components dels àcids nucleics,

² F. M. BURNET, *Immunological surveillance*, Pergamon, Oxford, 1970.

³ L. THOMAS *dins* H. S. Lawrence (ed.) *Cellular and humoral aspects of the hypersensitive state*, Hoeber, Nova York, p. 529, 1959.

⁴ R. A. GOOD, i J. FINSTAD, *Natl. Cancer Inst. Monograph No. 31*, p. 31, 1969.

⁵ C. L. MARKERT, en *Cell differentiation and neoplasia*, J. Sanders (ed.), Raven, Nova York, p. 9, 1978.

⁶ B. N. HALPERN, G., BIOZZI, C. STIFFEL, *et al.* *Nature*, 212: 853, 1966.

⁷ G. J. VOSICKA, J. SCHMIDTKE, A. GOLDMAN, *et al.* en *Augmenting agents in cancer therapy*, E. M. Herch, M. Chirigos, M. J. Mastrangelo, Raven, Nova York, p. 33, 1981.

⁸ A. K. FIELD, A. A. TYELL, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 58: 1004, 1967.

com ara les pirimidines i les purines. GIBLET i col·lab.⁹ anotaren, el 1972, un cas de deficiència en adenosina desaminasa (ADA) que era lligada amb immunodeficiència combinada; el defecte era centrat en l'ADA dels eritròcits d'infants amb marcada susceptibilitat a infeccions i lligat a una disfunció en cèl·lules T i B. Pel fet que l'ADA és un enzim essencial en el metabolisme de purines, hom pensà d'investigar altres defectes del sistema immune, i fou trobada la disfunció de la fosforilasa dels nucleòsids purínics, que fou descrita el 1975 en un infant amb deficiència primària en cèl·lules T.¹⁰ Aquestes troballes i altres de menor incidència feren concentrar l'atenció sobre el metabolisme dels components d'àcids nucleics com a factor relacionat amb els processos immunològics. L'enzim ADA és àmpliament distribuït en el cos humà, en especial en els eritròcits, i té la funció de convertir l'adenosina, mitjançant una desaminació, en inosina, mentre que la fosforilasa dels nucleòsids purínics els transforma en la base hipoxantina. Aquesta base, al seu torn, és oxidada per la xantina oxidasa en xantina i àcid úric, completant així el cicle del metabolisme purínic. La xantina oxidasa, però, no té cap funció en el procés immunològic.

Derivats purínics com a immunostimulants

1) Compostos alquil-purínics

Investigacions en aquest camp feren observar que la inosina posseïa activitat antiviràsica en forma directa, no actuant sobre cap enzim sinó com a immunoestimulant. Aquesta observació fou seguida del descobriment de l'efecte immunopotenciador de polímers d'àcid inosínic-àcid citidílic (poli I:C)⁸ així com la presència d'inosina com a component del factor de transferència («*transfer factor*»¹¹). Aquestes troballes estimularen la recerca de derivats d'inosina. Cal mencionar que el factor de transferència intervé en atorgar hipersensitivitat retardada a aquells individus que no són reactius. Entre els primers compostos derivats de la inosina que sintetitzàrem al Sloan-Kettering foren assajats al Laboratori d'Immunofarmacologia, pel seu Director, J. W. HADDEN, hi hagué l'*eritro-9* (2-hidroxi-3-nonil) hipoxantina (figura 1, codi NPT15392), obtinguda a partir del corresponent derivat adenínic. Aquest compost, desenvolupat per SCHAEFFER,¹² és un potent inhibidor de l'ADA que ha estat investigat sota la sigla EHNA (*eritro-9* (2-hidroxi-3-nonil) edenina). El derivat nonil-hipoxantina era també un inhibidor de l'ADA, bé que la seva potència era un 40 % inferior a la d'EHNA. Treballs

⁹ R. GIBLET, J. E., ANDERSON, F. COHEN, *et al.*, *Lancet*, 2: 1067, 1972.

¹⁰ R. GIBLET, A. J., AMMAN, D. W. WARA, *et al.*, *Lancet*, 1: 1010, 1975.

¹¹ D. R. BURGER, P. A. WAMPLER, A. W. VANDEBARK, *et al.*, *dins* Immune regulations in transfer factor, A. Kahn, C. H. Kirkpatrick i N. O. Hill (eds.) Academic Press, Nova York, p. 377, 1978.

¹² H. F. SCHAEFFER i D. F. SCHWENDER, *J. Med. Anem.* 17:6, 1974.

extensius portats a terme principalment per HADDEN i col·lab.¹³⁻¹⁵ determinaren que la nonil-hipoxantina posseïa una toxicitat molt baixa i entre les activitats que presentava era que a dosi de 0,01-1 ug/mL induïx diferenciació cel·lular augmentant les funcions proliferativa, supressora i d'ajut a la resposta immune. Alhora incrementa els efectes de limfocinesi dels macròfags, té un efecte sinèrgic amb l'interferó contra infeccions víriques i en experiments de tumors animals ha produït una reducció de metàstasis i prolongació de vida en certs tumors sòlids en augmentar la resposta immune. Assaigs clínics han mostrat així mateix que aquesta substància augmenta la resposta immune en una certa proporció de pacients. En general, l'acció de la nonil-hipoxantina és similar a la de la timosina, un dels principis actius segregats pel tim i que són una de les majors defenses immunològiques. La nonil-hipoxantina pot ésser considerada una substància timomimètica no tan sols pels seus efectes qualitius sinó també per la baixa concentració en què actua.

2) Derivats tiazolopurínics

En allò que hom sol anomenar una «segona generació» de compostos derivats purínics amb un potencial d'estimulants del sistema immune desenvoluparem al Sloan-Kettering Institute i continuarem a la Universitat de South Florida, amb la col·laboració de HADDEN *et al.*, uns derivats tiazolopurínics. Cal resumir breument tota la seqüència que conduí a aquest nou tipus de substàncies com a candidats per a la investigació immunofarmacològica. L'investigador Renoux¹⁶ associat al Sloan-Kettering Institute, en experiments amb animals trobà que un anti-helmíntic emprat en el bestiar, el levamisol, produïa el seu efecte farmacològic perquè augmentava la resposta immune. Aquest investigador assajà una sèrie de compostos anàlegs que posseïen una marcada acció immunostimulant; un d'ells, el tiazolobenzimidazol, cridà la nostra atenció per la possibilitat de sintetitzar, per analogia d'estructura, derivats purínics. L'experiència anterior sobre l'activitat immunostimulant de la nonil-hipoxantina ens induí a preparar nous derivats tiazòlics de purines. Així sintetitzàrem i assajàrem una sèrie de derivats 8'-tiazolopurínics,¹⁷ entre ells el corresponent a la hipoxantina. Aquests derivats posseïen una certa activitat immunostimulant, bé que la molt reduïda solubilitat en aigua era un obstacle per a llur administració.

Examinant l'estructura del levamisol,¹⁸ un dels primers immunostimulants

¹³ J. W. HADDEN i A. GINER-SOROLLA *dins* E. M. Hersh (ed.), *Augmenting agents in cancer therapy*. Raven, Nova York, p. 497, 198.

¹⁴ J. W. HADDEN, A. GINER-SOROLLA, E. M. HADDEN, *et al.*, *Internat. J. Immunopharmacol.* 4: 287, 1982.

¹⁵ J. W. HADDEN, E. M. HADDEN, T. SPIRA, *et al.*, *Internat. J. Immunopharmacol.*

¹⁶ G. RENOUX, *Pharmac. Ther.*, A. Vol. 2: 398, Pergamon, Oxford, 1978.

¹⁷ A. GINER-SOROLLA, J. T. SEGARRA, i M. H. BROOKS, *J. Med. Chem.*, 21: 399, 1978.

¹⁸ A. H. M. RAEYMAEKERS, F. T. N. ALLEWIJN, J. VANDERBERK, *et. al.*, *J. Med. Chem.* 9: 545, 1966.

monòmers i d'estructura definida, iniciarem la síntesi de derivats anàlegs dins la sèrie purínica; d'aquesta manera obtinguérem per diversos procediments, alguns dels quals són novells, una sèrie de derivats tiazolopurínics dels quals és prototip el 7,8-dihidrotiazolo [3,2e] hipoxantina.¹⁹ (Figura 1, Codi NPT 16416.) Aquest compost, a diferència del levamisol, no és tòxic i posseeix activitat immunostimulant a dosi inferior al $\mu\text{g}/\text{mL}$. De major activitat i possible aplicació d'aquest tipus de compostos són alguns dels possibles derivats per transformació metabòlica, que estem estudiant en l'actualitat.

3) Derivats d'alquil-purines, conjugats amb aminoàcids (Compostos PCF)

Per a completar la descripció d'aquest tipus de derivats purínics cal mencionar una sèrie de compostos desenvolupats per P. CORNAGLIA FERRARIS i assajats al Laboratori d'Immunofarmacologia de la Universitat de South Florida que posseeixen així mateix una molècula d'hipoxantina que, en la posició N-9, és lligada a un grup pentil i aquest, al seu torn, amb un aminoàcid; és en especial la substitució feta amb l'arginina allò que produeix un compost amb propietats immunostimulants molt intenses.²⁰⁻²¹

Discussió

Les estructures dels compostos discutits abans i d'alguns altres que han estat objecte de les nostres investigacions són mostrades a la figura 1. Hom pot observar les activitats, sovint paradoxals, d'una mateixa molècula, començant per les propietats tòxiques d'un component tan essencial en la constitució dels àcids nucleics i certs factors com és l'adenina, la qual, mitjançant una oxidació en el NH_2 , es converteix en un compost, la N^6 -hidroxiadenina, que és inhibidor de certes leucèmies experimentals i alhora és carcinogen i teratogen en rates^{22, 23}. L'oxidació en la posició N-3 de l'adenina produint l'adenina 3-N-òxid, dona lloc a un compost carcinogen i mutagen amb una lleugera acció inhibidora del creixement de tumors experimentals²⁴, mentre que la base de partença de tots els components purínics, la mateixa purina, és tòxica, i el seu derivat oxidat en la posició N-3, la purina 3-òxid, és un carcinogen potent i de propietats ben peculiars quant al tipus de neoplàsies experimentals que produeix²⁵. D'una altra ban-

¹⁹ A. GINER-SOROLLA, Proc. Advanced Course Immunopharmacology and Immunotherapy, Erice (Itàlia), Maig (1983), *dins* EOS, 4: 129, 1984.

²⁰ P. CORNAGLIA FERRARIS, R. G. COFFEY i J. W. HADDEN, Proc. Advanced Course Immunopharmacology and Immunotherapy, Erice (Itàlia), Maig (1983), *dins* EOS, 4: 134, 1984.

²¹ P. CORNAGLIA FERRARIS i R. STRADI, Internat. J. Immunopharmacol. 4: 340, 1982.

²² A. GINER-SOROLLA i A. BENDICH, J. Amer. Chem. Soc., 81: 2515, 1959.

²³ A. GINER-SOROLLA, J. H. BURCHENAL i A. BENDICH. The purines - theory and experiment. The Jerusalem Symposia in quantum chemistry and biochemistry, The Israel Academy of Sciences, Jerusalem, p. 478, 1977.

²⁴ G. B. BROWN, Progr. Nucl. Acad. Res. Mol. Biol., 8: 209, 1968.

²⁵ M. N. TELLER, A. GINER-SOROLLA, G. STÖHRER, *et al.*, Cancer Res., 38: 2229, 1978.

da, la doble oxidació de la molècula d'adenina en la posició N-6 i N-3 proporciona la N⁶-hidroxiadenina 3-òxid que és sumament carcinògena. Aquest òxid mostra un índex de mutagenicitat equivalent al d'un mutagen tan potent com és el metilo-nitroso-nitroguanidina (MNNG)²⁶ i alhora posseeix activitat antileucèmica superior a agents quimioteràpics emprats clínicament com la 6-mercaptopurina²³.

Els derivats N-9 substituïts de purines que també mostren les propietats polivalents d'aquest tipus de bases es divideixen en dos grups: els que figuren a la meitat esquerra superior de la figura 1 són nucleòsids amb dos tipus diferents de sucres; la ribosa, corresponent a l'adenosina que conté els dos OH en posició *cis* (a baix), i l'arabinosa, en la qual les posicions dels OH és en forma *trans* (o amb l'OH del carboni, C'.² en la posició «a dalt»). Aquestes diferents posicions donen lloc a variacions en les activitats farmacològiques respectives. Així, començant amb l'adenosina, producte natural, component dels àcids nucleics, hem de dir que és lleugerament inhibidora del creixement neoplàstic i a més posseeix una acció reguladora de les funcions del sistema cardíoc-vascular; el seu producte d'oxidació, la N⁶-hidroxiadenosina, és un potent antileucèmic, fou emprat clínicament, però malauradament resultà tòxic.²⁷ A diferència de la base N⁶-hidroxiadenina, el derivat ribòsid no és carcinogen, probablement per la seva ràpida desaminació i, per tant, inactivació per l'adenosina desaminasa.

Quant als derivats arabinòsids, el corresponent a l'adenina, l'arabinòsid adenina, és un compost amb propietats antitumorals, però majorment és un potent antiviràsic, específic del virus herpes i emprat clínicament.²⁸ El derivat N⁶-hidroxiadenina arabinòsid, que desenvolupàrem, és solament antiviràsic, amb un índex d'inhibició del virus herpes superior a l'arabinòsid adenina, però és hematotòxic.^{29, 31}

Els agents esmentats amb acció immunostimulant desenvolupats recentment són representats a la figura 1 (part superior, dreta) com a derivats de la hipoxantina: l'eritro-9 (2-hidroxi-3-nonil) hipoxantina (codi NPT 15392), que és el prototip d'una sèrie de compostos que per diverses variacions estructurals mostren una activitat immunostimulant i antimetastàtica molt per damunt de la substància mare; i el prototip dels derivats purínics-tiazòlics, el 7,8-dihidrotiazolo [3,2e] hipoxantina (codi NPT 16416), és la base de la qual, així mateix, hem obtingut diversos derivats amb marcada activitat immunostimulant. L'avantatge d'aquestes substàncies és llur manca de toxicitat, de mutagenicitat i de propietats

²⁶ R. A. ANDERSON, comunicació personal.

²⁷ A. GINER-SOROLLA, L. MEDREK, i A. BENDICH, J. Med. Chem. 9: 143, 1966.

²⁸ D. PAVAN-LANGSTON, R. A. BUCHANAN i C. A. ALFORD. Adenine arabinoside: an antiviral drug. Raven Press, Nova York, 1959.

²⁹ A. GINER-SOROLLA, J. Heterocycl. Chem., 6: 405, 1969.

³⁰ C. LÓPEZ i A. GINER-SOROLLA, Ann. New York Acad. Sci., 284: 351, 1977.

³¹ A. GINER-SOROLLA i C. LÓPEZ, Current Chemoth., Internat Soc. Chemother. p. 348, 1978.

carcinògenes que solen acompanyar la majoria d'agents clínics antineoplàstics.^{13, 23}

Especulacions i resum

Les dades obtingudes en la recerca dels nous immunostimulants^{13, 19} permeten d'especular sobre llur mode d'acció i delinear relacions entre ells. Hom pot observar el fet que totes les substàncies immunostimulants aquí descrites tenen com a denominador comú la molècula d'hipoxantina. Pel fet que la hipoxantina és inactiva en assaigs de diferenciació de limfòcits, mentre que la inosina és activa, és ben probable que en l'activitat d'aquest tipus de substàncies hi hagi involucrat un receptor d'inosina en la membrana cel·lular. Així segons CORNAGLIA FERRARIS i HADDEN^{13, 19, 32} els efectes d'aquestes substàncies són diferents dels de l'adenosina que actua mitjançant l'AMP cíclic. És molt possible que els components de l'anell purínic exerceixin llur acció en certes circumstàncies en forma específica; per exemple, la tiazol-hipoxantina (codi NPT 16416) posseeix una acció de tipus imidazòlic perquè indueix, com el levamisol i l'imidazol, ràpids increments en la concentració de GMP cíclic. Si fos així, els efectes relacionats amb el nucleòtid cíclic podrien ésser explicats directament o indirecta bé per l'acció sobre les fosfodiesterases dels nucleòtids cíclics, o bé per la d'altres enzims relacionats (lipoxigenases, ciclases de nucleòtids cíclics, etc.).

L'experiència d'assaigs duts a terme al Laboratori d'Immunofarmacologia amb prop d'un centenar d'hipoxantines substituïdes a la posició N-9 demostra que hi ha una gran diversitat d'acció. Aquesta diversitat pot ésser atribuïda a la diferent afinitat de la meitat de la hipoxantina per un receptor inosínic o bé per acció sobre diferents enzims en limfòcits o fins i tot en diferents cèl·lules. Així, la nonil-hipoxantina, inductora de la diferenciació de les cèl·lules T i promotora de les respostes obtingudes mitjançant les cèl·lules T, a concentracions per damunt d'1 µg/ml és un inhibidor relativament selectiu de la fosfodiesterasa del GMP cíclic.

Aquest fet i altres explicarien l'acció d'aquest compost com un «estalviador» («*sparing*») de l'activitat de la inosina.

Com a conclusió i resum, hom pot expressar que els anàlegs de purines i nucleòtids posseeixen un ample espectre d'activitats, allò que hem indicat sota la denominació de «propietats polivalents de les purines», i ofereixen un ample camp per al desenvolupament d'agents immunostimulants. Encara que aquestes possibilitats han d'ésser confirmades, els resultats obtinguts obren, sens dubte, un camí per a nombrosos experiments en els quals derivats d'hipoxantina poden servir com a models per a la potenciació de la resposta immune i a més determinar modes d'acció. El fet que aquest tipus de substàncies siguin actives en els pro-

³² J. W. HADDEN, Proc. Advanced Course Immunopharmacology and Immunotherapy, Erice (Italia), Maig 1983, *dins* EOS, 4: 131, 1984.

cessos de diferenciació i maduració de limfòcits, juntament amb la manca de toxicitat i d'efectes carcinògens, les fan figurar com a candidates per a l'ús clínic i ensems per a l'estudi de llurs propietats immunofarmacològiques. Tal com ha estat trobat que les variacions en la cadena lateral com ara acetilació, oxidació i altres modifiquen, incrementant-la, l'activitat de les substàncies en qüestió, és també molt possible que noves estructures que ara estem investigant puguin resultar d'una major activitat.