

TF entre Especies

Memoria Inmunitaria Activa Transferible:

El Caso de los Factores de Transferencia Antígeno Específico

By Dr. R. H. Bennett, President - Applied Life Sciences .

Resumen

La memoria inmunitaria que permite el rápido reconocimiento y respuesta ante infecciones es una función exclusiva y crucial del sistema inmunitario. La memoria funcional representada por anticuerpos específicos constituye un ejemplo de la memoria inmunitaria. En la forma del calostro, la experiencia inmunitaria del sistema materno se transfiere de manera pasiva al hijo. En la actualidad, la evidencia sugiere claramente que la memoria inmunitaria celular es altamente antigénica, reside en un pequeño polipéptido y se transfiere como inmunidad activa a través de las secreciones del calostro. Esta revisión plantea la evidencia científica que implica que los factores de transferencia son moléculas de memoria inmunitaria celular.

Introducción

La capacidad del sistema inmunitario de los animales superiores de reconocer de forma correcta y responder a la estructura antigénica única de los microbios externos es fundamental para la salud y supervivencia de las especies. Sin embargo, los mecanismos precisos del reconocimiento inmunitario continúan siendo una incógnita. Igualmente importante es la capacidad del sistema inmunitario de almacenar la información de reconocimiento inmunitario de manera tal que ofrezca una recolección eficaz y una respuesta eficaz. Este fenómeno de memoria inmunitaria activa es la base práctica para todas las estrategias exitosas de inmunización. Sin embargo, el mecanismo por el cual la identidad estereoquímica específica de los antígenos microbianos se crea, almacena y comunica dentro de la fisiología inmunitaria en su mayoría sigue sin conocerse.

La evidencia científica y las experiencias prácticas en los últimos 50 años brindan una base para el avance de la teoría sobre la memoria inmunitaria codificada en estructuras proteicas simples. Las inferencias de esta propuesta pueden encontrarse en las especificidades de la interacción entre el anticuerpo y el antígeno. La capacidad de un anticuerpo de ligarse a un único antígeno reside en la región específica del epítipo del anticuerpo. La porción del epítipo del anticuerpo está compuesta por relativamente pocos aminoácidos en comparación con el balance de la gran estructura molecular de un anticuerpo. Estas secuencias de aminoácidos son el producto de la reorganización genética celular y de la síntesis proteica controlada del ácido ribonucleico ribosomal. La exitosa reorganización de los genes da lugar a un anticuerpo que se liga al antígeno que causa la ofensa. El posterior ligamiento al antígeno por parte del anticuerpo del linfocito B estimula la selección clonada de dicha célula que produce el anticuerpo y se pueden producir grandes cantidades de anticuerpos altamente específicos. Probablemente operen mecanismos similares en la línea del linfocito T para la selección y desarrollo de los linfocitos T específicos para el antígeno.

Esta revisión realiza un seguimiento de las investigaciones científicas de las respuestas inmunitarias y la biología de la comunicación inmunitaria dentro de los individuos y con sus progenitores. La evidencia acumulada sugiere que la memoria inmunitaria se codifica en un pequeño polipéptido; una pequeña porción de una estructura única que contiene importante información estructural de los antígenos. Este polipéptido llamado factor de transferencia (FT) es la base de la memoria inmunitaria.

Evidencia biológica y clínica

Ya en el año 1922, Smith y Little, (1922) indicaron la importancia de la memoria inmunitaria y su transferencia al observar que los terneros recién nacidos que no recibían el calostro por lo general fallecían. Especularon que un factor en el calostro protegía a los terneros de alguna manera. Muchos años después, McGuire et al (1976) documentaron claramente que la falla cuantitativa de transferencia pasiva de anticuerpos traía aparejados grados de susceptibilidad a la enfermedad infecciosa. Incluso otros, entre ellos Kerr (1956), mostraron que algunos terneros parecían tener más respuestas inmunitarias efectivas para ciertas enfermedades como por ejemplo la Tuberculosis (TB). Dado que no todos los agentes de enfermedades, como la TB, son controladas de forma eficaz por la actividad exclusiva de los anticuerpos, se pudo haber interpretado en la observación que los factores que formaban al calostro, además de los anticuerpos, contribuyeron a la competencia inmunitaria completa del recién nacido.

A finales del 1900, los investigadores en su mayoría atribuyeron el beneficio del calostro en la resistencia animal y humana de enfermedades exclusivamente a la protección pasiva de los anticuerpos maternos circulantes y absorbidos. En ese momento existía un leve reconocimiento científico, si es que realmente existía, del rol de la inmunidad celular transmitida a través del calostro.

Por otro camino de investigación, los experimentos de 1949 de Lawrence sugirieron otros medios por los cuales la memoria inmunitaria activa específica podía ser transferida. Lawrence produjo un extracto dializado no celular de linfocitos humanos disueltos (EDL) de un paciente al que se le efectuó la prueba cutánea de la tuberculina y dio positiva. Cuando se inyectó el extracto dializado en otro individuo que había obtenido hasta el momento un resultado negativo a la prueba cutánea de tuberculina, el individuo rápidamente obtuvo un resultado positivo. Esta sustancia desconocida que transfería la reactividad inmunitaria fue denominada factor de transferencia. Dada la naturaleza prolongada de la infección de la Tuberculosis (TB) y del tiempo necesario para convertir un paciente en un reactor a la TB, es altamente improbable que el extracto dializado fuese una fuente de infección.

Las observaciones en vacas y seres humanos de reactores a la TB sugieren que una señal química o celular transfiere la información. Sin embargo, los resultados pueden llegar a ser explicados por algunas actividades no específicas similares a la de los adyuvantes que se aplican sobre la micobacteria y no necesariamente como una transferencia de información antígeno microbiana.

Se realizaron posteriores investigaciones sobre la biología inmunitaria de las glándulas mamarias que mostraron claramente que sus funciones inmunitarias son mucho más que la concentración de anticuerpos para la síntesis de calostro. En 1978, Bennett y Jasper estaban evaluando la cantidad de leucocitos en las secreciones de las glándulas mamarias que no estaban lactando. Las semanas previas al parto, las glándulas sanas producían un gran número de células mononucleares en las secreciones. Se especulaba que una enfermedad latente fuese la causa; sin embargo, el examen de vacas jóvenes no infectadas revelaba un patrón similar. La presencia de las células mononucleares durante la formación del calostro sugería un rol de inmunidad celular para la protección inmunitaria del neonato a través del calostro.

Una década después, Benoco et. al. (1987) demostraron grandes poblaciones de linfocitos T y B en las secreciones mamarias que no estaban lactando. Quizás por primera vez, los investigadores sugirieron que esto podría ser un evento esencial en la transferencia de inmunidad celular a través del calostro. La creencia de que el anticuerpo del calostro era tan solo una fuente de protección inmunitaria ahora estaba en duda.

El trabajo de Schlessinger y Covelli (1977) sugirió la transferencia de función e información activa inmunitaria en la leche y el calostro humano. Los neonatos de madres con resultados positivos en la prueba de DPP-TB (derivado proteico purificado de tuberculina) tenían linfocitos circulantes reactivos a la tuberculina en los ensayos in vitro, mientras que los neonatos de madres no reactivas no los tenían según las estadísticas. Del mismo modo que el trabajo de Lawrence, estos investigadores sugirieron que una sustancia similar a los factores de transferencia o células intactas transmitía la reactividad a la tuberculina.

Otra importante pieza del rompecabezas es proporcionada por Yang et. al. (1997). Al realizar un seguimiento de los marcadores para las subpoblaciones de linfocitos CD4+ y CD8+, informaron flujos dinámicos de poblaciones de linfocitos en las secreciones mamarias cuando los animales se encontraban próximos al parto. Estos tipos reguladores y antígeno específicos de linfocitos T se encuentran presentes en grandes cantidades en el calostro. Los autores especulan que estas células sobreviven y maduran en el tracto gastrointestinal del recién nacido. Sin embargo, no evaluaron este potencial. Dados los procesos digestivos monogástricos del neonato y el potencial de histoincompatibilidad del huésped contra injerto y del injerto contra huésped, la viabilidad funcional de estas células es altamente cuestionable.

La evidencia de que los factores derivados del calostro educan y activan específicamente al sistema inmunitario del neonato fue desarrollada de modo significativo por Wilson et al. (1988). Su trabajo demostró varios atributos importantes de propiedades de incremento de la inmunidad celular en los extractos del calostro. Los agentes infecciosos exclusivos de las aves de corral se utilizaron para vacunar al ganado antes del parto y de la producción del calostro. Se inyectó un extracto dializado de linfocitos del calostro en las aves de corral que no tenían agentes patógenos. Las aves a las que se les inyectó el extracto dializado demostraron reactividad in vivo e in vitro a los agentes patógenos específicos utilizados para vacunar al ganado. Las aves que no recibieron el extracto dializado no tuvieron reacción en ningún ensayo. No se observó reactividad cruzada que

indicara la especificidad de la vacuna para evaluar el sistema antígeno. El trabajo también muestra que este "factor de transferencia" funciona entre líneas de especies ampliamente divergentes. Por medio de vacunación exógena, se puede lograr una mayor influencia de los factores de transferencia del calostro.

Otros trabajos de Wilson y Shuler (1988) brindaron evidencia de la exitosa autorización de una vacuna a base de factores de transferencia para el virus de la gastroenteritis transmisible en el ganado porcino. La gastroenteritis transmisible (GET) es una infección viral altamente letal de los cerdos recién nacidos. Los investigadores inmunizaron a parte del ganado con una vacuna contra la GET y la otra parte no fue vacunada. Los cerditos que recibieron los factores de transferencia del calostro de vacas vacunadas tuvieron un porcentaje significativamente menor de mortalidad que aquellos que recibieron los factores de transferencia del calostro de vacas no vacunadas. Esta observación claramente confirma la capacidad de los factores de transferencia de producir inmunidad efectiva y específica y de hacerlo en un período de tiempo mucho más corto que el proceso de inmunización activa.

El reconocimiento de la especificidad de los factores de transferencia fue desarrollado posteriormente por Arnaudov y Tziporkov (1996). Se inmunizaron conejos con *Salmonella Cholerae-Suis* para producir un extracto dializado de linfocitos (EDL). Se inyectó de forma intraperitoneal el extracto dializado en los ratones. Frente a la *Salmonella Cholerae-Suis*, los ratones que habían sido inyectados tenían un 70% de protección eficaz. La inyección de EDL no poseía un efecto protector sobre la *Salmonella Dublin*.

En un ensayo clínico con seres humanos, Borkowsky et. al (1987) trataron ocho pacientes con SIDA clínico y coinfectados con *Cryptosporidium Parvum* con factores de transferencia bovinos con un extracto oral dializado de linfocitos. Cuatro de los ocho pacientes mejoraron clínicamente y uno no fue afectado por *Cryptosporidium Parvum* durante un período de 2 años luego de la interrupción de la terapia con factores de transferencia. El sistema inmunitario del paciente con SIDA está altamente deteriorado por la infección viral de los linfocitos CD4+ y CD8+ y sin embargo los factores de transferencia de los terneros inmunes a *Cryptosporidium Parvum* fueron específicos y capaces de mejorar la función inmunitaria en parte de los pacientes.

Estas líneas de investigación indican que los factores de transferencia son realmente específicos. Sin embargo, los investigadores utilizaron preparados microbianos completos que contenían una amplia gama de antígenos. Dado que diversos microbios comparten estructuras antigénicas similares, la especificidad molecular de los factores de transferencia continúa siendo un tema de conjetura hasta hace muy poco tiempo.

Evidencia molecular

La base molecular y especificidad de los factores de transferencia se hicieron más claras luego del trabajo de Charles Kirkpatrick y sus colaboradores. Ya en 1985, Kirkpatrick et. al. demostraron vínculos específicos entre los factores de transferencia y los antígenos utilizados para generarlos. Estos factores de transferencia específicos se pueden ligar y extraer de manera selectiva y la reactividad inmunitaria específica puede ser transferida a los ratones receptores. Los trabajos posteriores confirmaron la base molecular para la especificidad de los factores de transferencia.

Kirkpatrick (1996) realiza un informe sobre el trabajo de su laboratorio y de otros laboratorios. Las distintas investigaciones revelaban métodos afines de purificación de factores de transferencia. En especial Rozzo y Kirkpatrick (1992) demostraron afinidad en la purificación de factores de transferencia específicos que se ligaban a antígenos específicos y la pureza fue confirmada a través de la cromatología líquida de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés). Kirkpatrick (1996) demostró la especificidad de los factores de transferencia utilizando moléculas antigénicas únicas como la ferritina y el citocromo C para vacunar a los ratones para la producción de factores de transferencia. La administración oral de los factores de transferencia purificados y los subsiguientes ensayos in vivo de inmunidad celular en la planta del pie demostraron especificidad clara y distintiva a estos pequeños y exclusivos antígenos.

En un segundo estudio, Thull y Kirkpatrick (1996) evaluaron la producción de citocina en ratones inmunes al virus Herpes simple por medio de la vacunación o por medio de la administración de factores de transferencia específicos para el virus Herpes simple (VHS). Se evaluaron los cultivos celulares del bazo extraídos de animales para detectar la producción de citocinas en respuesta a la exposición al virus matado. Las células del bazo de los ratones inmunizados con factores de transferencia para el VHS produjeron un patrón diferente de producción de citocinas. El patrón de

producción de citocinas era típico al del fenotipo del linfocito T cooperador 1 donde el interferón gama es la citocina predominante.

Estos datos no sólo brindan evidencia molecular adicional sobre la especificidad del mensaje de los factores de transferencia sino que también revelan una señal selectiva que posibilita las funciones inmunitarias celulares del sistema de linfocitos T cooperadores 1.

En un intento por identificar la identidad molecular de los factores de transferencia, Kirkpatrick (2000) investigó la secuencia de aminoácidos de la molécula del factor de transferencia. Los resultados revelaron una secuencia común de aminoácidos para todos los factores de transferencia independientemente del origen. Parece ser que esta porción de la molécula se conserva entre las diferentes líneas de especies. Otra región más pequeña de la molécula es hipervariable en la composición del aminoácido. Esta región variable muy probablemente contenga la imagen química inversa al estereotipo que permite que se realice un ligamiento altamente selectivo al antígeno. Es también esta porción de la molécula la que codifica el reconocimiento inmunitario activo del antígeno. Estas observaciones concuerdan con nuestro conocimiento de la especificidad de los anticuerpos, en los que el epítipo de la cadena ligera está determinado por tan solo 10 aminoácidos. Ese parece ser el caso de la especificidad de los factores de transferencia. Sin embargo, en este caso, la molécula del factor de transferencia brinda la información antigénica clave para los linfocitos T no comprometidos y los linfocitos T cooperadores 1, y permite que mantengan funciones inmunitarias activas durante algún tiempo.

Conclusión

En el transcurso del descubrimiento de la memoria inmunitaria, surgió un patrón similar de especificidad de los anticuerpos y de las células. Desde una perspectiva teleológica y biológica, la comunicación de la memoria inmunitaria dentro de una especie y entre la madre y su cría o hijo es esencial para la supervivencia.

El factor de transferencia es el polipéptido pequeño y rico en información que almacena la experiencia inmunitaria celular exclusiva del animal. La manera en que los factores de transferencia realizan esta función en el animal y a nivel molecular se está esclareciendo cada vez más.

Dado el rol vital y central de la inmunidad celular en la resistencia a enfermedades, el potencial de cosechar esta molécula para la prevención de la enfermedad y la intervención clínica en prácticamente todas las especies vertebradas es sorprendente.

Además, los efectos adversos de los preparados de vacunas de agentes patógenos inactivos y vivientes modificados pueden evitarse gracias a la aplicación de factores de transferencia específicos como inmunoprofilaxis. El reconocimiento de los factores de transferencia antígeno específicos y la investigación activa con estos objetivos tienen gran potencial en el futuro inmediato.

Referencias

Alvarez-Thull L, Kirkpatrick CH. Profiles of cytokine production in recipients of transfer factors. *Biotherapy*. 1996;9 (1-3):55-9 .

Arnaudov A, Tziporkov N. Some properties and protective activity of specific DLE against *Salmonella cholerae suis* infection. *Biotherapy*. 1996;9 (1-3):105-8 .

Bennett, RH, Jasper DE, University of California, Davis, Unpublished data 1977 .

Duhamel GE, Bernoco D, Davis WC, Osburn BI. Distribution of T and B lymphocytes in mammary dry secretions, colostrum and blood of adult dairy cattle. *Vet Immunol Immunopathol*. 1987 Feb;14 (2):101-22 .

Kerr, WR. Active Immunity Experiments in Very Young Calves. *Vet. Rec*. 1956 (68): 476-478 .

Kirkpatrick CH. Activities and characteristics of transfer factors. *Biotherapy*. 1996;9 (1-3):13-6 .

- Kirkpatrick CH, Rozzo SJ, Mascali JJ. Murine transfer factor. III. Specific interactions between transfer factor and antigen. J Immunol. 1985 Dec; 135 (6):4027-33 .
- Kirkpatrick CH, Rozzo SJ, Mascali JJ, Merryman CF. Murine transfer factor. II. Transfer of delayed hypersensitivity to synthetic antigens. J Immunol. 1985 Mar; 134 (3):1723-7 .
- Kirkpatrick CH. Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules. Mol Med. 2000 Apr; 6 (4):332-41 .
- Louie E, Borkowsky W, Klesius PH, Haynes TB, Gordon S, Bonk S, Lawrence HS. Treatment of cryptosporidiosis with oral bovine transfer factor. Clin Immunol Immunopathol. 1987 Sep; 44 (3):329-34 .
- McGuire TC, Pfeiffer NE, Weikel JM, Bartsch RC. Failure of colostrum immunoglobulin transfer in calves dying from infectious disease. J Am Vet Med Assoc. 1976 Oct 1; 169 (7):713-8 .
- Paddock, GV, Thomas, MF, Garmoth, P, Wilson, GB. Structural Comparison of Avian and Mammalian Transfer Factor. Proc. Sixth Int. Workshop on Transfer Factor. (1989) Xue Yuan Press .
- Rozzo SJ, Kirkpatrick CH. Purification of transfer factors. Mol Immunol. 1992 Feb; 29 (2):167-82 .
- Schlesinger JJ, Covelli HD. Evidence for transmission of lymphocyte responses to tuberculin by breast-feeding. Lancet. 1977 Sep 10; 2 (8037):529-32 .
- Smith, R, Little, R. The Significance of Colostrum to the Newborn Calf. J. Exp. Med. 1922 (36): 181-198 .
- Wilson GB, Poindexter C, Fort JD, Ludden KD. De novo initiation of specific cell-mediated immune responsiveness in chickens by transfer factor (specific immunity inducer) obtained from bovine colostrum and milk. Acta Virol. 1988 Jan; 32 (1):6-18 .
- Wilson GB, Shuler, RR. Swine Transmissible Gastroenteritis Specific Immunity Inducer (Transfer Factor): Clinical Efficacy. Proc. Sixth Int. Workshop on Transfer Factor. (1989) Xue Yuan Press .
- Yang TJ, Ayoub IA, Rewinski MJ. Lactation stage-dependent changes of lymphocyte subpopulations in mammary secretions: inversion of CD4+/CD8+ T cell ratios at parturition. Am J Reprod Immunol. 1997 May; 37 (5):378-83 .

Información con fines exclusivamente divulgativos

Para mayor información sobre los Factores de Transferencia de 4Life contacte a la persona que le suministró este material