

ISBN: 970-27-0770-6

ESTUDIO DEL EFECTO INMUNOMODULADOR DEL EXTRACTO TÍMICO PURIFICADO T-ACTIVIN EN EL MODELO DEL LINFOMA MURINO

**Yamhilette Licón Muñoz
GalinaPetrovna Zaitseva
Jorge Peregrina Sandoval**

Antecedentes

Respuesta Inmune antitumoral

Una de las funciones principales del sistema inmune es la inmunovigilancia, la cual controla el desarrollo de las células tumorales. La respuesta inmune antitumoral se fundamenta en el hecho de que las profundas alteraciones genéticas, metabólicas y morfológicas que presenta una célula tumoral induce o se acompaña de la aparición de los nuevos antígenos (antígenos asociados a tumores). Es la presencia de estos antígenos lo que le permiten al sistema inmune reconocer como extrañas a las células tumorales para tratar de eliminarlas (4). La respuesta inmune puede ser modificada y regulada por varios factores físicos o químicos.

Sustancias con actividad inmunomoduladora

Se define como inmunomodulador o inmunoregulador a una sustancia capaz de producir un efecto o un cambio en los mecanismos básicos de regulación en la respuesta inmune. Las terapias biológicas pueden ser diseñadas para reparar, disminuir o incrementar la función del sistema inmune. La inmunoestimulación es un recurso profiláctico y terapéutico basado en el uso de las plantas, microorganismos y productos sintéticos, capaces de activar los mecanismos de defensa corporal específicos y no específicos (4).

Desarrollo de linfocitos T.

El timo es el mayor productor de linfocitos T y es, por tanto, crucial para el sistema inmune. (5). Durante la gestación los linfocitos T se desarrollan, acarreado en su superficie celular marcadores que son utilizados para identificar cada tipo de células propias del organismo. Las hormonas tímicas y las interleukinas controlan todas las fases de maduración, diferenciación, reconocimiento de antígenos, proliferación y actividad citotóxica de los linfocitos T. Las hormonas tímicas también participan en la activación de las células fagocíticas y de las células citotóxicas naturales a responder contra antígenos extraños (6).

Extractos tímicos.

La composición de los extractos tímicos varía en la cantidad de las hormonas activas aisladas del timo. Los extractos tímicos han demostrado modular la producción, maduración y activación de linfocitos T y macrófagos, así como estimular la conversión de linfocitos T inmaduros a maduros, lo que facilita la vigilancia antitumoral (1). El extracto tímico purificado t-activin tiene propiedades de influir positivamente no sólo en estado de células inmunocompetentes, sino que posee un número de propiedades de biorregulación, que difieren de los efectos puramente inmunológicos, por ejemplo, influye en el desarrollo y función de mayoría de glándulas endocrinas, incluyendo al hipófisis, así como en el desarrollo de las estructuras cerebrales, siendo capaz de participar en la formación de reflejos condicionados. Esta heterogeneidad funcional de t-activin, que es una mezcla compleja de 16 péptidos de bajo peso molecular, está relacionada con su heterogeneidad molecular. (2).

Hipótesis

El extracto tímico purificado t-activin a través de su efecto inmunomodulador incrementa la sobrevivencia de ratones con linfoma murino.

Objetivos

Objetivo general

Estudiar el efecto del extracto tímico purificado T-activin en el modelo del linfoma murino L5178Y.

Objetivos particulares

- 1.- Investigar la actividad inmunomoduladora del extracto tímico T-activin en el modelo de linfoma murino L5178Y según la sobrevivencia de los grupos experimentales.
- 2.- Evaluar la actividad antitumoral del T-activin en tres tiempos diferentes en relación a la inoculación con el linfoma.

Diseño Experimental

- a) Tipo de estudio: Experimental y comparativo entre grupos experimentales.
- b) Universo de estudio: Ratones de la cepa BALB/c con y sin linfoma murino L5178Y, tratados con el extracto tímico purificado t-activin y con su diluyente.
- c) Tamaño de la muestra: 5 ratones para cada grupo experimental.
- d) Variable independiente: Administración de t-activin por vía subcutánea.
- e) Variable dependiente: Sobrevivencia de los animales.

Material y Métodos

Material Biológico

Se utilizaron ratones de la cepa BALB/c machos en grupos de 5 animales; como fuente de células tumorales se utilizó la línea celular del linfoma murino L5178Y, en una concentración de (2×10^4) en 0.1ml.

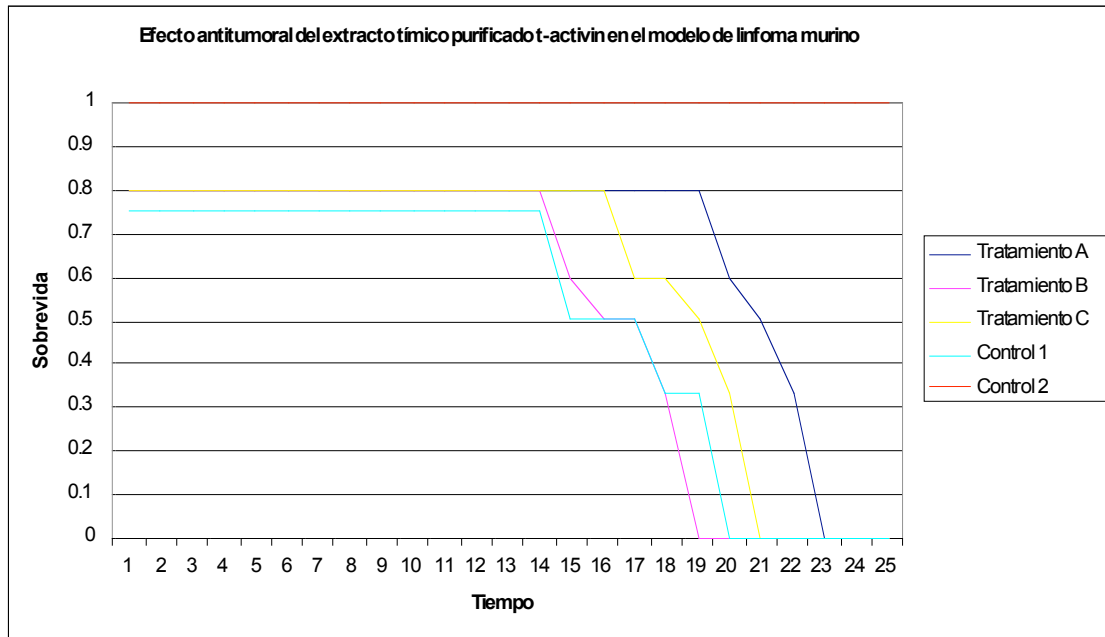
Grupos Experimentales

En total en cada grupo experimental se administró para cada ratón una dosis de 0.1 ml de la solución de t-activin (equivalente a 10 microgramos del extracto) cada 24 horas por 10 días en tres periodos de tiempo.

- Grupo experimental A:
Se administró el tratamiento t-activin 3 días antes de la inoculación con linfoma, al cuarto día se administró el linfoma junto con la dosis diaria de t-activin, la cual se repitió hasta completar las 10 días de administración.
- Grupo experimental B:
El tratamiento inicia el mismo día inmediatamente después de la inoculación del linfoma, repitiéndose una dosis diaria por 10 días.
- Grupo experimental C:
El tratamiento inicia al séptimo día de la inoculación del linfoma, al igual que los demás tratamientos la administración es una dosis diaria por 10 días.
- Grupo Control 1
No fue inoculado con linfoma, solamente se le administró la dosis de t-activin durante 10 días.
- Grupo Control 2
No se le administró T-activin, solamente fue inoculado con el linfoma murino y recibió durante 10 días 0.1 ml de solución salina fisiológica, que es el diluyente de t-activin (para tener el mismo manejo que los grupos experimentales)

Análisis Estadístico

La actividad antitumoral se expresó en la sobrevida de los animales mediante pruebas estimadas de Kaplan-Meier y la comparación estadística por la prueba de Log-rank.



Como puede observarse en la gráfica y mediante una prueba log-rank con 95% de confianza, existe una diferencia significativa entre el tratamiento control 1 (ratones con linfoma no tratados con t-activin) y el grupo experimental A (ratones con linfoma y pre-tratamiento con t-activin).

Discusión

El hecho, de que los ratones del grupo experimental A, con la administración de t-activin previa a la inoculación de células de linfoma, tuvieron mayor sobrevida que ratones sin tratamiento, sugiere que el t-activin promueve el mejor reconocimiento de células tumorales facilitando su eliminación por parte de células inmunocompetentes estimuladas previamente por este extracto tímico. Para dilucidar el mecanismo de acción de t-activin en la activación de la respuesta inmune antitumoral se realizará el estudio de los niveles de las interleucinas INF-gama y TNF-alfa en el suero y sobrenadante del cultivo de esplenocitos de los ratones con linfoma tratados con t-activin previa inoculación de células tumorales.

Los ratones sin linfoma, que recibieron t-activin, no tuvieron ninguna alteración en su comportamiento, mostrando aspecto completamente sano, lo que muestra absoluta inocuidad de este inmunomodulador. Para confirmar esta suposición se realizará el estudio histopatológico de los órganos linfoides como timo y bazo, así como de los principales

órganos de desintoxicación que son hígado y riñón. También se realizará el estudio de exposición de células de linfoma a t-activin *in vitro* para corroborar la ausencia del efecto citotóxico, lo que confirmaría nuestra hipótesis sobre su efecto antitumoral debido exclusivamente a su potencial de inmunomodulación.

Bibliografía

- 1.-Delves, P.; I. Roitt. 2000. The Immune System (I). Advances in Immunology. Vol.343 No.1 pps: 37-49
- 2.- Elizarova, *et al.* 2001. β -Endorphin as One of Important Integral Parts of Tactivin. Russian Journal of Immunology Vol.6 No.3 pps 292-300
- 3.- Puebla, A. 1999. Actividad citotóxica, antitumoral e inmunológica de extractos obtenidos de *Bursera fagoroides*. Tesis de Grado. Doctorado en Inmunología. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.
- 4.- P. Zabrodskii *et al.* 2003. Suppression of Natural Killer Cells after Acute Intoxication with Alcohols and Cholinotropic Preparations and Their Reactivation with T-Activin. Bulletin of Experimental Biology and Medicine, Vol.135 No. 1, pps 59-61
- 5.- Spits, H. 2002 Development of ab T-cells in the human thymus. Nature Reviews. Immunology, Vol 2 pp: 760 -772
- 6.- Wilson, James. 1999 .Thymus Extracts: An International Literature Review of Clinical Studies. Foundation for Immunology and Nutrition, Development, Education and Research.