



Una antigua aliada: la timomodulina

Dra. Blanca Morfín Maciel,* Dr. Gerardo López Pérez**

RESUMEN

La timomodulina es un lisado ácido del timo de becerro con acción inmunomoduladora que ha sido usado en la prevención de infecciones respiratorias recurrentes, enfermedad alérgica, inmunodeficiencias y en algunas neoplasias. Su administración oral induce en seres humanos la aparición de factores séricos con efecto modulador sobre las diferentes células del sistema inmune mejorando la sintomatología clínica.

Palabras clave: Inmunomodulado, timomodulina.

ABSTRACT

Thymomodulin is a calf thymus acid lysate with immunomodulating activity in prevention of recurrent respiratory infections, allergy disease, immunodeficiencies and some malignancies. Its oral administration induces, in humans, the appearance in the serum of substances with modulating effect on different cells of the immune system improving clinical symptoms.

Key words: Immunomodulation, thymomodulin.

HISTORIA

La inmunoestimulación inespecífica ha evolucionado desde los primeros lisados bacterianos hasta sustancias con efectos selectivos en los diferentes componentes del sistema inmune. El uso de inmunoestimulantes se origina al inicio del siglo XX en EUA donde Coley usó toxinas bacterianas para tratar el cáncer.¹

En 1949, White sugiere un papel central del timo en la inmunorregulación, demostrándose en 1960 que la timectomía en ratones recién nacidos produce una reducción significativa en la respuesta inmune.²¹

INTRODUCCIÓN

En las condiciones en las cuales existe un desbalance inmunológico (alergia, inmunodeficiencia o neoplasia), las alteraciones en la cinética molecular y celular, predisponen a infecciones de repetición; por lo cual es ne-

cesario manejar alternativas terapéuticas que potencien los efectos de los mecanismos de defensa.

Los inmunomoduladores o modificadores de la respuesta biológica (MRB), son sustancias que alteran la respuesta inmunitaria, para obtener un efecto terapéutico benéfico, por mecanismos de colaboración directos o indirectos, a través de la estimulación de células efectoras, dando una eliminación más rápida del agente infeccioso, y disminuyendo la frecuencia de recidivas.³

Las hormonas y extractos tímicos, ayudan a la pronta restitución de la respuesta contra virus y bacterias; de éstas la más usada es la timomodulina.

Los extractos tímicos han demostrado poseer actividad inmunofarmacológica utilizándose en el tratamiento del cáncer y la infección. El conocimiento de la endocrinología tímica es aún incompleto. Actualmente se sabe que los circuitos neuroendocrinos e inmunológicos tienen bases moleculares similares y por tanto interacciones funcionales. El sistema inmune es capaz de producir hormonas y neuropéptidos y el sistema neuroendocrino (glándulas endocrinas, neuronas y glia) pueden producir diversas citocinas; además los receptores para estos tres tipos de moléculas se expresan tanto en el sistema inmune como en el neuroendocrino.⁴ Algunas interleucinas derivadas del

* Hospital Mocel.

** Instituto Nacional de Pediatría.



timo (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, GM-CSF, etc.) promueven el desarrollo de células T, por lo que se utilizan en terapias combinadas en inmunodeficiencias de células T, y cáncer de riñón, cuello y cabeza.

DERIVADOS TÍMICOS

Diversos péptidos se han aislado del timo lisado y homogeneizado: timopentina, timosina $\alpha 1$, timolina, factor humoral tímico, etc. La timopentina es un pentapéptido sintético derivado de la timopoyetina, que se utiliza en el tratamiento de cáncer ginecológico, artritis reumatoide juvenil, inmunodeficiencias, dermatitis atópica y sarcoidosis. Promueve la diferenciación y proliferación de células T y la producción de interleucinas, pero no es activo administrado por vía oral.⁵ La timosina $\alpha 1$, es otro derivado sintético de la timosina que incrementa la producción de IL-2 y promueve la expresión de su receptor, utilizándose en cáncer y hepatitis crónica activa. El factor humoral tímico es un extracto natural que estimula la actividad de linfocitos T y ha sido utilizado en SIDA.

Aunque estos tres péptidos no son tóxicos requieren administración parenteral, lo cual limita su uso práctico. La timolina es la única timoespecífica, pero no está en uso.¹ Existen algunas sustancias inmunofarmacológicamente timomiméticas, no tóxicas, y activas por vía oral con efectos inmunorrestauradores a nivel de linfocitos T, macrófagos y neutrófilos, como son el levamisol, ditio-carb, pranobex inosina, monofosfato de metilinosina y compuestos de cianoaziridina, cuyo uso clínico idóneo es en condiciones donde los linfocitos T están presentes pero difuncionan, por lo cual se usan conjuntamente con otros tratamientos antimicrobianos o antitumorales.¹

JUSTIFICACIÓN

Los niños son especialmente susceptibles a padecer infecciones respiratorias recurrentes, siendo éstas principalmente virales (rinovirus, adenovirus, VSR, parainfluenza e influenza). Entre los factores que predisponen a su ocurrencia, se encuentran los ambientales (otoño, invierno, guarderías, tabaquismo pasivo, contaminación) y los constitucionales (edad, genéticos, sexo, hiperrespuesta bronquial, nutrición, atopia, competencia inmunológica).⁶⁻⁹

La atopia denota una reacción inmunológica del tipo I, en un paciente con predisposición genética para una producción exagerada de IgE contra antígenos ambientales. El incremento en la IgE parece deberse a una disregulación en la producción de IL-4 (estimuladora) e interferón gamma (inhibidor), lo cual motiva la activación de linfocitos para un perfil de citocinas Th2, con inhibición de Th1.¹⁰

En los niños asmáticos, las infecciones virales, revisiten gran importancia, ya que por diversos mecanismos acentúan una inflamación alérgica ya preexistente, favoreciendo las crisis hasta en el 73% de pacientes.⁶ Los virus (aunados a la hipersecreción de moco y la vasodilatación inherentes a la enfermedad alérgica) favorecen la colonización y adherencia bacteriana, ya que destruyen el epitelio, dando disfunción de los cilios. Los niños que presentan infecciones virales de tracto respiratorio superior o inferior, tienen mayor probabilidad de desarrollar asma, tanto por la producción de IgE específica que originan algunos patógenos, como por el daño epitelial que favorece la sensibilización a otros alérgenos.^{6,7}

TIMOMODULINA. USOS CLÍNICOS

La timomodulina, es un polipéptido hormonal obtenido de un lisado ácido del timo de becerro. Contiene 25% de polipéptidos y tiene un peso molecular menor de 10000D actúa en células T, B y NK, modulando la proliferación y diferenciación de células progenitoras en la médula ósea, sin ninguna toxicidad reconocida, ni efectos mutagénicos, aun a grandes dosis, teniendo excelente actividad y absorción cuando se administra vía oral, sin sufrir decremento en sus acciones biológicas durante su procesamiento y purificación.^{11,12} Por tanto es una alternativa terapéutica, en condiciones donde existe en el huésped un desequilibrio inmunológico, manifestada por estados de hipersensibilidad, inmunodeficiencia o neoplasia funcionando como coadyuvante en combinación con antibióticos, antivirales, antifúngicos, antineoplásicos y con otros inmunoestimuladores, ya que de manera práctica, reduce la incidencia y recurrencia de infecciones. Su aplicación se ha descrito en diversos estudios clínicos, incluyendo infecciones respiratorias recurrentes,¹³⁻¹⁷ bronquitis crónica,¹⁸⁻²⁰ hiperreactividad bronquial,²¹ asma,²²⁻²⁴ alergia a alimentos,^{25,26} dermatitis atópica, inmunosupresión por quimio o radioterapia para neoplasias,^{27,28} fases iniciales de SIDA³⁰⁻³³ e involución tímica de la senectud.³³⁻³⁵

TIMOMODULINA. EFECTOS

Entre las acciones más importantes que ejerce se encuentran:

- Induce a las células pre-T a expresar características de linfocito T maduro. Normaliza la proporción CD4/CD8. Si se administra con IL-2, restaura la hipersensibilidad cutánea retardada. Aumenta la producción de IL-2 y la expresión de su receptor.^{9,10}
- En células B: aumenta su maduración, induce expresión de marcadores de superficie y síntesis de inmunoglobulinas A y G. Reconstituye respuesta



immune en ratones inmunodeprimidos por ciclofosfamida, radiaciones y por senectud.^{36,38}

- Suprime la variación circadiana de la IgE en el niño atópico, disminuyendo sus niveles séricos e incrementando los de la IgG, lo cual correlaciona clínicamente con mejoría.³⁸
- Actúa como coadyuvante de la inmunoterapia específica en el asma extrínseca, dando una mejoría clínica, con reducción en IgE, y aumento de IgA, IgM e IgG.²⁴
- Células NK: aumenta *in vitro* la respuesta citotóxica de linfocitos de cordón humano y la maduración de células progenitoras indiferenciadas.³⁹
- Incrementa la liberación de citocinas liberadas por mononucleares, que aumentan la capacidad fagocítica y la destrucción intracelular de bacterias por polimorfonucleares.⁴⁰
- Incrementa la producción del anión superóxido en macrófagos, así como de factor de necrosis tumoral y la expresión de HLA-DR.^{20,41}
- Mielopoyesis: Incrementa la producción del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-FSC), por lo que aumenta la leucopoyesis y eritropoyesis y restaura la respuesta fagocítica en animales radiados y expuestos a citotóxicos.⁴²
- Modula el fenotipo y maduración funcional de timocitos humanos, expresión de marcadores de células T maduras en bazo y precursores de linfocitos T.⁴³

PERSPECTIVAS FUTURAS

El conocimiento cada vez más profundo de los mecanismos moleculares de la respuesta inmunológica, han permitido a la timomodulina incursionar exitosamente en el tratamiento de otras entidades clínicas.

Actualmente la timomodulina se está utilizando exitosamente como terapia conjunta en la hepatitis B crónica activa, al incrementar la respuesta celular, favoreciendo la disminución rápida de las enzimas hepáticas y mejorando el estado clínico del paciente.^{44,45}

En la cardiomiopatía dilatada idiopática ha demostrado una mejoría clínica temprana significativa en los pacientes que la recibieron junto con el tratamiento convencional.⁴⁶

También se utiliza como coadyuvante para erradicar parásitos que presentan migración tisular en su ciclo vital.⁴⁷ Finalmente se está utilizando junto con otros inmunomoduladores (inductores de interferón, interferones, timopentina y factor de transferencia) en los pacientes sépticos ayudando a restaurar las funciones inmunológicas temporalmente comprometidas por la infección.⁴⁸

En resumen, la timomodulina constituye una alternativa terapéutica práctica, segura y fácil de administrar

que puede actuar en forma sinérgica con diversos tratamientos antimicrobianos e inmunomoduladores en beneficio del paciente con infecciones recurrentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hadden JW. Immunostimulants. *Immunology Today* 1993; 14: 275-80.
2. Miller JF. Immunological functions of the thymus. *Lancet* 1961; 2: 748-50.
3. López PG. Modificadores de la respuesta biológica. Uso racional. *Alergia, Asma e Inmunol Pediatr* 1996; 5: 146-7.
4. Savino W, Dardenne M. Immune-neuroendocrine interactions. *Immunology Today* 1995; 16: 318-21.
5. Christian JS. Thymopentin: Immune Modulator. *Transgenica* 1994; 1: 23-4.
6. Platner RC, Smith FT. Respiratory infections, wheezing and asthma. *Immunol and Allergy Clin NA* 1993; 13: 141-55.
7. McIntosh K, Ellis EF, Hoffman LS et al: The association of viral and bacterial respiratory infections with exacerbations of wheezing in young asthmatic children. *J Pediatr* 1973; 82: 578-83.
8. Patricks E. Environmental determinants of asthma. *Lancet* 1995; 2: 296-9.
9. Busse W, Castleman W. Infections. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: s20-3.
10. Middleton E. Allergy Principles and Practice. *Mosby* 1993; II: 1027.
11. Kouttab N, Twomey J. The pharmacodynamics of *in vivo* administered thymomodulin. *Drugs Exptl Clin Res* 1984; 10: 921-7.
12. Kouttab N, Prada M, Cazzola P. Thymomodulin: biological properties and clinical applications. *Med Oncol and Tumor Pharmacother* 1989; 6: 5-9.
13. Clerici M, Careddu P, Sandri M. Recurrent respiratory infections in children: Prevention of acute episodes by oral administration of thymomodulin. *Current Therapeutic Research* 1988; 44: 503-9.
14. Fiocchi A, Borella E, Riva E et al. A double-blind clinical trial for the evaluation of the therapeutical effectiveness of a calf thymus derivate (Thymomodulin) in children with recurrent respiratory infections. *Thymus* 1986; 8: 331-9.
15. Longo F. Evaluation of the effectiveness of thymomodulin in children with recurrent respiratory infections. *Pediatr Med Chir* 1988; 10: 603-7.
16. Galli L, de Martino M, Azzari C et al. Preventive effect of thymomodulin in recurrent respiratory infections in children. *Pediatr Med Chir* 1990; 12: 229-32.
17. Nespoli L, Tonani P, Riganti G. Resultados "in vivo" e "in vitro" das hormonas tímicas e extractos tímicos. II Internacional Symposium on Paediatric Allergy and Clinical Immunology in Portugal. 1970.
18. Maiorano J. Thymomodulin increases the depressed production of superoxide anion by alveolar macrophages in patients with chronic bronchitis. *Int J Tissue React* 1989; 11: 21-5.



19. Carratú L, Sofía M, Pezza A et al. Clinical and humoral effects of thymomoduline orally administrated to patients with chronic bronchitis. *G Ital Mal Torace* 1987; 41: 339.
20. Maiorano V, Chianese R, Fumarulo R et al. *Bronchite cronica: Miglioramento dei parametri clinici e ripristino nei macrofagi alveolari della produzione di anione superossido dopo terapia con timomodulina*. VI Congresso della Società Europea de Pneumologia. Amsterdam 1987: 722-26.
21. Bagnato A, Brovedani P, Comina P et al. Long-term treatment with thymomodulin reduces airway hyperresponsiveness to metacholine. *An Allergy* 1989; 62: 425-8.
22. Bagnato A, Brovedani P, Camina P et al. Effeto di un farmaco immunomodulatore sulla broncostrizione indotta da metacolina negli asmatici allergici. *Il Friuli Medico* 1986; 16: 303-8.
23. Genova R, Guerra A. A thymus extract (thymomodulin) in the prevention of childhood asthma. *Pediatr Med Cir* 1983; 5: 395-402.
24. Di Luciano G, Cosentino M, Catapano A et al. Associazione immunoterapia Specifica-timomodulina in corso di asma bronchiale allergico. *Farmaci e terapia* 1987; 4: 286-90.
25. Cavagni G, Piscopo E, Ragoli E et al. Food allergy in children: an attempt to improve the effects of the elimination diet with an immunomodulating agent (thymomodulin). A double-blind clinical trial. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1989; 11: 131-42.
26. Genova R. Thymomodulin in management of food allergy in children. *Int J Tissue React* 1986; 8: 239-42.
27. Capellari A. Scanning electron microscopy study of changes induced by thymomodulin on the morphology of mononuclear elements of peripheral blood from healthy subjects and patients with neoplasm. *Boll Ist Sieroter Milan* 1986; 65: 290-7.
28. Marquez MG, Pacheco G, Roux ME. IgA B and T cells in the intestinal villi of immunodeficient rats orally treated with thymomodulin. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1998; 48: 92.
29. Valesini G, Barnaba V, Benvenuto R. A Calf thymus lysate improves clinical symptoms and T-cell defects in the early stages of HIV infection: second report. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1915.
30. Schurman H, Hendriks R, Lange J et al. Cultured human thymus epithelial monolayer cells induce CD4 expression on mononuclear cells of AIDS patients *in vitro*. *Clin Exp Immunol* 1986; 64: 348-55.
31. Valesini G, Barnaba V, Benvenuto R et al. A calf thymus acid lysate improves clinical symptoms and T-cell defects in the early stages of HIV infection: second report. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 1915-9.
32. Bouchovsky G. AZT, thymomoduline and lithium carbonate for HIV patients. *Int Conf AIDS* 1992; 8: 60.
33. Francini F, Belce M, Bacigalupo P et al. Estudio del efecto de la timomodulina en ancianos. *Orientación Médica* 1986; 1330: 106-111.
34. Caisini P, Mocchegiani E, Fabris N. The pharmacodynamics of thymomodulin in elderly humans. *Drugs Exptl Clin Res* 1985; 11: 671-4.
35. Miglietta A, Coniglio D, Gravili C et al. *In vivo* effect of oral thymomodulin on some immunological parameters in elderly subjects. *Current Therapeutic Research* 1989; 45: 838-843.
36. Grasso G, Muscettola M, Stecconi R et al. Restorative effect of thymomodulin and zinc on interferon gamma production in aged mice. *Ann NY Acad Sci* 1992; 673: 256-9.
37. Pecora R, Cherubini V, Milani G et al. Circadian variability of IgE in children: effects of a thymic hormone (thymomodulin). *Pediatr Med Chir* 1991; 13: 277-8.
38. Marzani R. Perennial allergic rhinitis. Prophylaxis of acute episodes using thymomodulin. *Minerva Med* 1987; 78: 1675-81.
39. Montagna D. Effetto della timomodulina sull' attività Natural killer. *Riv Inf Ped* 1989; 1: 107-110.
40. Lantero S, Oddera S, Silvestri M et al. Thymomodulin enhances phagocytic and intracellular killing activities of polymorphonuclear leucocytes without increasing release of chemotactic factors. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993; 48: 29-33.
41. Balbi B. Thymomodulin increases release of GM-CSF and tumor necrosis factor *in vitro*. *Eur Respir J* 1992; 5: 1097-103.
42. Cazzola P. Update and future perspectives of thymic biological response modifier (thymomodulin). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1987; 9: 195-216.
43. Segatto O. *In vitro* modulation of T-cell differentiation antigens on human thymocytes and splenocytes by a calf thymus acid lysate. *Int J Immunotherapy* 1986; 3: 301-8.
44. Zeman K, Dworniak D, Tchorzewski H et al. Effect of thymic extract on allogenic MLR and mitogen-induced response in patients with chronic active hepatitis B. *Immunol Invest* 1991; 20: 545-5.
45. Galli M, Corciolo P, Negri C et al. Attempt to treat acute type B hepatitis with an orally administered thymic extract (thymomodulin): preliminary results. *Drugs Exp Clin Res* 1985; 11: 665-9.
46. Miric M. Long-term follow up of patients with dilated heart muscle disease treated with human leucocytic interferon alpha or thymic hormones. Initial results. *Heart* 1996; 75: 596-601.
47. Iwanow M. Parasitological appraisal of TFX-thymomodulin effect on the course of intestinal and muscular invasion in mice infected with *Trichinella spiralis*. *Wiad Parazytol* 1994; 40: 337-56.
48. Percopo V, Taddeo F, Cobellis L et al. Immunostimulation in sepsis. *An Ital Chir* 1994; 65: 45-7.

Dirección para correspondencia:
Dra. Blanca Morfín Maciel.
Servicio Alergia INP.
Insurgentes Sur 3700-C.
Insurgentes Cuicuilco
C.P. 04530