

Empleo del factor de transferencia (FT) de origen bovino en el modelo tumoral murino melanoma B₁₆

Eugenia Candanosa de M.*
Sergio Estrada Parra**
Francisco Trigo Tavera*
Aurora Velázquez Echeagaray***
Isabel Gracia Mora[†]
Jesús Reynaga Obregón[‡]

Abstract

Transfer Factor (TF) is a leucocyte dializable extract that has been therapeutically used in human against chronic and neoplastic diseases, and in most of these with positive results. The evaluation of the present study refers to the effect of bovine specific and inespecific TF on the development of melanoma B₁₆ in singenic mice using 100 cases of C57BL/6J specimen. These cases were divided in 5 groups: 1 group as the control, 2 as the prophylactic ones and 2 as the therapeutic ones. B₁₆ melanoma was implanted in every case. In the control group the TF was not applied. The second group (prophylactic) and the fifth one (therapeutic) were injected with specific TF. The third group (prophylactic) and the fourth one (therapeutic) were exposed to inespecific TF. Weight gain and increase of life span (ILS) were evaluated in each group. Results obtained regarding ILS and weight gain show no significant differences ($P > 0.05$) between the 5 groups. It is concluded that murine B₁₆ melanoma bovine specific and inespecific TF did not show antineoplastic efficiency.

Key words: TRANSFER FACTOR, MURINE B₁₆ MELANOMA, IMMUNOTHERAPY.

Resumen

El factor de transferencia (FT) es el extracto dializable de leucocitos que ha sido empleado en el hombre como agente terapéutico en enfermedades crónicas o neoplásicas, en la mayoría de los casos con resultados favorables. En el presente trabajo se evaluó el efecto del FT bovino específico e inespecífico en el desarrollo de melanoma B₁₆ en ratones singénicos, para lo cual se emplearon 100 ratones de la cepa C57BL/6J. Estos se dividieron en 5 grupos: 1 testigo, 2 profilácticos y 2 terapéuticos. A todos los ratones se les trasplantó el melanoma B₁₆. Al grupo testigo no se le aplicó FT; a los grupos 2 profiláctico y 5 terapéutico, respectivamente, se les aplicó FT específico y a los grupos 3 profiláctico y 4 terapéutico se les aplicó FT inespecífico. Se evaluó la ganancia de peso y la sobrevivencia de cada grupo. En los resultados obtenidos de sobrevivencia y ganancia

Recibido el 8 de octubre de 1996 y aceptado el 3 de febrero de 1997.

Este trabajo forma parte de la tesis de maestría del primer autor.

* Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

** Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Prolongación Manuel Carpio y Plan de Ayala, Col. Santo Tomás, 11340, México, D.F.

*** Departamento de Microbiología e Inmunología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

[†] Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

[‡] Posgrado del Colegio de Ciencias y Humanidades, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

de peso no se observaron diferencias significativas ($P > 0.05$) entre los 5 grupos. Se concluye que el FT específico e inespecífico bovino de melanoma B₁₆ no mostró eficiencia antineoplásica.

Palabras claves: FACTOR DE TRANSFERENCIA, MELANOMA MURINO B₁₆, INMUNOTERAPIA.

Introducción

En los últimos años, el diagnóstico de neoplasias en los animales domésticos se ha incrementado, sobre todo en perros y gatos.¹⁶ En la actualidad, en medicina veterinaria se emplean numerosas terapias para controlar o eliminar el cáncer. Recientemente se ha introducido la inmunoterapia con los llamados modificadores de la respuesta biológica, con el fin de realizar una terapia antineoplásica de tipo biológico. Esta consiste en modificar la relación que tienen las células neoplásicas con el huésped. Entre ellos se pueden mencionar a las interleucinas, interferón, citocinas, factores estimuladores de colonias, anticuerpos monoclonales, muramildipéptidos y factor de transferencia (FT). La mayoría de estos elementos tienen efectos colaterales menores en comparación con las otras terapias antineoplásicas.^{9,15,23}

El FT fue descrito por vez primera por Lawrence en 1954.¹² Este se obtiene a partir de un extracto dializable de leucocitos, que es capaz de transferir inmunidad celular de un individuo a otro. Su característica principal es que es de bajo peso molecular (menor de 10 000 Da), lo cual es sumamente relevante, ya que el producto no contiene sustancias de alto peso molecular que podrían causar efectos indeseables, tales como antígenos de histocompatibilidad, antígenos de grupos sanguíneos, proteínas séricas y virus. En su carácter bioquímico constituye un polipéptido sensible a proteasas.^{4,5,8,10,17}

En el humano, el FT se ha empleado en enfermedades crónicas y neoplásicas con resultados variables.^{4,5,18} En la medicina veterinaria, se ha usado sobre todo como inmunoestimulador en algunas enfermedades como

síndrome diarreico neonatal en becerro, colibacilosis en lechones, rinitis atrófica en cerdos, Newcastle en aves, gastroenteritis transmisible y fiebre porcina clásica en cerdos y criptosporidiosis en bovinos, obteniéndose en todos éstos resultados favorables.^{1,3,7,13,19,21,23}

Sin embargo, el empleo de FT como terapéutico en neoplasias de animales domésticos no es frecuente, por lo que se pensó en la necesidad de realizar un diseño experimental que permitiera evaluar sus propiedades inmunológicas en ratones con una neoplasia trasplantable para posteriormente utilizarlo en otras especies domésticas.

El FT al incrementar la respuesta inmune, especialmente la mediada por células y regular la respuesta inmune humoral, podría tener un efecto antineoplásico sobre el melanoma B₁₆ en ratones.

Los objetivos del presente estudio fueron el observar los efectos profilácticos y terapéuticos del FT específico e inespecífico sobre el melanoma B₁₆ murino, evaluando la sobrevida y sobrepeso de los ratones.

Material y métodos

El trabajo experimental se realizó en los departamentos de Microbiología e Inmunología, y Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), respectivamente, en el Departamento de Química Inorgánica y Nuclear de la Facultad de Química de la UNAM, y en el Departamento de Inmunología de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional.

Se emplearon 100 ratones singénicos C57BL/6J con un peso promedio de 20-30 g, inoculados con melanoma B₁₆. Estos se mantuvieron en jaulas con microaisladores, alimento PMI 5001 Purina, y agua *ad libitum*, ésta fue filtrada por ósmosis inversa y acidificada a pH 2.5 y ciclos de luz/oscuridad de 12/12 h.

Con éstos se formaron 5 grupos de 20 ratones cada uno agrupados de la siguiente manera:

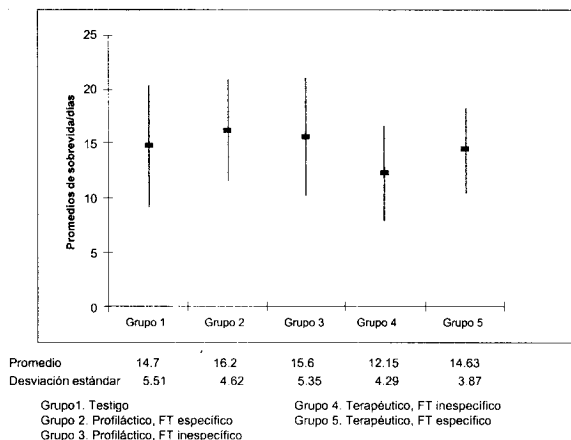
Grupo 1: Testigo, 20 ratones sin tratamiento inoculados con la línea tumoral melanoma B16.

Grupo 2: Profiláctico, 20 ratones a los cuales se les aplicó FT específico 8 días antes de la inoculación de las células neoplásicas.

Grupo 3: Profiláctico, 20 ratones a los cuales se les aplicó FT inespecífico 8 días antes de la inoculación de las células neoplásicas.

Grupo 4: Terapéutico, 20 ratones a los cuales se les aplicó FT inespecífico los días 8, 15, 30 y 45 posinoculación de las células neoplásicas.

Cuadro 1
FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO TUMORAL MURINO MELANOMA B₁₆
Promedio de sobrevida



Cuadro 2
FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO TUMORAL MURINO MELANOMA B₁₆
REGISTRO DE PESOS (g)

Grupo 1 Testigo sin tratamiento

Ratón	21 Jun	23 Jun	25 Jun	28 Jun*	30 Jun	2 Jul	5 Jul	7 Jul	9 Jul	12 Jul	14 Jul	16 Jul	19 Jul	21 Jul	23 Jul	26 Jul
1	24.5	24.7	24.7	24.7	25.5	25.4	26.2	28.1	27.6	29.5	30.2					
2	21.9	22.0	22.0	22.1	21.8	22.7	23.1	24.8	25.0	25.7						
3	23.7	23.5	23.0	22.7	23.4	23.9	25.1	25.8	26.8	27.1	29.0	29.8	30.7	28.9		
4	23.0	23.1	23.2	22.6	23.2	23.5	23.4	24.3	24.4	26.0	26.0	27.0	30.0	31.5	33.5	
5	23.8	23.1	24.1	23.8	24.4	25.5	25.9	24.4	27.3	29.0	30.0	30.2				
6	21.4	22.4	22.4	21.5	22.2	22.7	24.0	23.4	23.6	23.5	24.6	25.9	27.3			
7	23.8	23.0	23.2	23.6	23.9	24.4	24.8	26.0	25.8	25.7	27.4					
8	22.0	21.8	21.9	21.5	22.4	22.5	23.7	26.4								
9	22.2	21.0	22.0	21.9	22.4	21.4	22.7	22.6	23.4	20.3	21.7	23.2	24.4			
10	21.8	21.3	21.5	22.0	22.5	23.1	23.0	20.5	19.7							
11	23.2	23.8	23.7	23.3	24.4	25.1	26.8	28.2	30.2	27.3						
12	22.7	22.1	22.3	22.1	22.5	22.6	21.8	22.8	22.8	24.0	24.6	24.2	25.0			
13	21.8	22.1	22.5	21.3	21.7	23.3	22.2	22.3	23.5							
14	21.6	21.5	21.4	21.0	21.9	21.9	21.2	22.2	22.0	23.0	23.3					
15	22.4	23.0	23.6	23.7	23.3	23.4										
16	23.0	22.3	22.5	22.6	22.6	23.3	22.5	23.0	23.4	24.3	25.1	21.8				
17	22.0	21.2	21.3	21.3	21.8	21.9	22.5	23.4	24.2	24.9						
18	21.0	22.2	21.6	22.2	22.6	22.9	22.7	19.6								
19	22.0	22.5	22.0	22.6	22.6	23.2	23.0	23.9	23.8	26.7	27.3	26.2	28.3			
20	21.5	20.5	20.2	19.6	20.5	22.2	23.3	23.4								

* Día de trasplante del tumor a los ratones

Grupo 5: Terapéutico, 20 ratones a los cuales se les aplicó FT específico el día del desafío con las células neoplásicas.

Todas las aplicaciones de FT se realizaron subcutáneamente y la dosis fue de 1 ml. El trasplante de melanoma B₁₆ a los ratones se realizó con la línea celular obtenida.*

El trasplante neoplásico fue realizado de acuerdo con lo descrito en los protocolos del National Cancer Institute.⁹ La evaluación del crecimiento neoplásico se efectuó con base en el registro de ganancia de peso de los animales después del desafío tumoral; los ratones fueron pesados cada tres días hasta el día de su muerte natural.^{6,14}

La elaboración del factor de transferencia inespecífico se realizó en un torete clínicamente sano de un año de edad, al cual se le realizó un hemograma previo al sangrado con el fin de establecer sus valores de referencia sanguíneos. En su totalidad el proceso fue realizado con material estéril. Al animal se le extrajeron dos litros de sangre en dos recipientes estériles de 1 l de capacidad con anticoagulante sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), se centrifugó en frío a -4°C a 100 xg durante 1 h, fue decantada separando los eritrocitos. El plasma se centrifugó nuevamente a 25 000

xg, recolectándose el paquete celular blanco en un matraz. Esta operación se repitió durante varias veces hasta recuperar todo el paquete blanco. Se procedió a congelar el recipiente en un congelador a -40°C y se descongeló introduciéndose en agua a 37°C libre de pirógenos; esta operación se realizó durante 10 veces consecutivas. El contenido del matraz se vació en una bolsa lavada de diálisis sumergida en agua estéril libre de pirógenos, con lo que se obtuvieron 4 unidades de FT. El producto final de cada litro de sangre equivale a 2 unidades de FT. Posteriormente se repartieron en frascos para ser congelados. Los frascos fueron mantenidos en congelación a -40°C hasta su empleo.

Para la elaboración del antígeno de melanoma B₁₆ (AgMB₁₆) se procedió tomando un fragmento de tumor, el cual fue diluido con agua destilada estéril libre de pirógenos, a esta última se le agregaron 2 mg de estreptomycin y 500 UI de penicilina por ml. La proporción de tumor:agua destilada fue de 1:1 y fue macerado totalmente en un mortero. Se hicieron alícuotas de 0.5 y 1 ml, las cuales se congelaron a -40°C en un congelador hasta el momento de su uso. Se realizaron pruebas de esterilidad con el material obtenido sembrándolo en agar biotriptosa y agar tioglicolato, incubándolo a 37°C durante 7 días para determinar posible crecimiento bacteriano.

* The American Type Culture Collection, Maryland, USA.

Cuadro 3
FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO TUMORAL MURINO MELANOMA B₁₆
REGISTRO DE PESOS (g)

Grupo 2 Profiláctico FT específico

Ratón	21 Jun	23 Jun	25 Jun	28 Jun*	30 Jun	2 Jul	5 Jul	7 Jul	9 Jul	12 Jul	14 Jul	16 Jul	19 Jul	21 Jul	23 Jul	26 Jul
21	21.9	22.2	21.8	22.1	22.0	21.8	21.2	21.6	22.1	23.0	24.4	23.5				
22	21.0	21.7	21.3	21.3	21.1	21.1	20.6	19.7								
23	23.5	23.0	23.3	23.3	23.2	23.1	23.1	23.5	23.3							
24	21.2	21.0	21.4	21.4	22.0	21.9	22.2	21.9	21.9	24.0	24.4	24.1	26.6	25.5		
25	20.8	21.8	21.9	23.5	25.0	24.7	24.6	24.3	24.0	25.3	25.3	21.7				
26	22.2	22.3	22.9	21.4	22.3	22.2	22.4	22.5	25.4	26.8	26.3					
27	20.6	21.0	20.9	21.4	21.8	21.9	21.5	24.7	22.4	20.0	28.5	18.2				
28	20.7	21.7	21.7	21.8	22.2	22.1	22.4	22.1	21.2							
29	21.0	21.6	21.0	21.2	21.0	20.8	21.0	22.4	24.1	24.9	25.2					
30	24.2	23.9	23.8	24.1	23.5	23.4	23.4	23.7	24.6	26.0	27.0	27.9	27.3			
31	25.1	24.3	24.2	24.5	24.9	24.6	21.3	26.2	26.0	27.6	29.0	28.5	29.8	29.4		
32	25.5	25.0	25.2	25.0	25.0	24.8	20.0	25.5	25.1	24.0	23.6	21.2	24.3			
33	26.7	26.5	27.1	27.7	28.1	27.3	24.2	27.9	27.3	28.7	29.7	29.5				
34	28.2	27.6	28.2	28.2	28.5	27.5	23.6	28.3	28.4	28.2	29.3	27.0				
35	29.0	29.0	29.0	28.9	29.0	29.2	25.0	28.7	29.6	29.8						
36	27.4	27.6	28.0	28.4	28.6	28.4	28.6	29.2	28.3	28.4	28.6	28.2	28.6	28.6	30.0	26.5
37	28.4	28.7	28.8	28.8	29.8	29.5	30.0	30.7	30.4	29.5						
38	28.4	28.0	28.5	28.8	28.7	28.2	24.5	26.6	22.9	21.9						
39	27.4	26.6	26.7	26.8	27.1	26.3	22.8	27.1	26.3	26.9	27.5	27.1	24.6			
40	27.1	27.2	27.5	27.2	27.8	27.2	23.2	25.0								

* Día de trasplante del tumor a los ratones

El FT específico se hizo en el mismo torete antes mencionado, transcurridos 15 días del sangrado anterior. Se inoculó subcutáneamente al torete con 2 ml de AgMB₁₆ y 2 ml de adyuvante de Freund completo. Los 4 ml de inóculo se aplicaron en 10 zonas diferentes del lomo del torete (0.4 ml por cada zona). Tres semanas después se preparó una emulsión con 2 ml de AgMB₁₆ y 2 ml de adyuvante incompleto de Freund, aplicándose de la misma forma que en el paso anterior. Dos semanas después se inoculó subcutáneamente en el lomo del torete 0.2 ml de AgMB₁₆ sin adyuvante. A partir de aquí cada tercer día se inoculó al torete con AgMB₁₆ sin adyuvante con las siguientes dosis: 0.3 ml, 0.4 ml, 0.5 ml y 1.0 ml. Transcurridas dos semanas después de la última inoculación se procedió a sangrar al torete, obteniendo dos litros de sangre en recipientes estériles con anticoagulante EDTA. La obtención de FT específico se hizo de la misma forma a la ya descrita para el FT inespecífico.

Se analizó la información de sobrevida a través del procedimiento de Kaplan-Meyer y la ganancia de peso con análisis de varianza (ANOVA).²²

Resultados

La sobrevida posinoculación de los ratones de los 5 grupos es descrita en el Cuadro 1 en donde se puede

observar que en todos los grupos hubo variaciones entre los integrantes de cada uno. En el grupo 1, testigo, la mínima fue de 4 días y la máxima de 24 días con un promedio de 14.7 días. En el grupo 2 la mínima fue de 8 días y la máxima de 25 días con un promedio de 16.2 días. En el grupo 3 la mínima fue de 8 días y la máxima de 29 días con un promedio de 15.6 días. En el grupo 4 la mínima fue de 5 días y la máxima fue de 47 días con un promedio de 12.15 días. En el grupo 5 la mínima fue de 8 días y la máxima de 38 días con un promedio de 14.63 días.

Se realizaron los cuadros de sobrevida de Kaplan-Meyer y Log-Rank de los 5 grupos escogiendo al azar los días 8, 15, 22 y 29 posteriores al inicio del experimento, esto es igual al día 0 (inóculo del tumor en los ratones), 8, 15, 22 y 29 posteriores al implante tumoral; para determinar la diferencia entre los grupos de acuerdo con el número de animales muertos en esos días y no se observó diferencia significativa en ninguno de los grupos con (P > 0.05) en las 2 pruebas empleadas. Respecto de la variación de peso de los ratones, éste fue registrado cada 2 días desde el inicio del experimento hasta su muerte, como se puede ver en los Cuadros 2 al 6. Se realizó el análisis de varianza tomando los días 0, 7, 14, 21 y 28 en donde tampoco se encontraron diferencias significativas (P > 0.05) en ningún grupo.

Cuadro 4
FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO TUMORAL MURINO MELANOMA B₁₆
REGISTRO DE PESOS (g)

Grupo 3 Profiláctico FT inespecífico

Ratón	21 Jun	23 Jun	25 Jun	28 Jun*	30 Jun	2 Jul	5 Jul	7 Jul	9 Jul	12 Jul	14 Jul	16 Jul	19 Jul	21 Jul	23 Jul	26 Jul
41	22.5	23.2	23.5	23.2	22.5	22.4	17.6	22.0	22.3	22.5	21.5	18.5				
42	22.2	22.8	22.6	23.4	21.8	21.7	17.3	21.9	22.1	22.2	22.2	22.7	24.7	25.4	26.4	27.6
43	20.6	21.2	21.2	21.8	21.7	21.0	16.9	21.5	20.7							28-Jul/30.8
44	23.4	22.9	22.3	23.0	22.4	22.2	18.2	22.4	22.5	25.2	20.0	22.2				
45	24.5	25.8	25.1	25.7	24.4	24.4	24.6	24.3	24.5	21.9	21.8					
46	23.7	23.2	23.9	23.3	22.8	23.4	23.1	24.0	23.7	20.6						
47	22.7	22.8	23.6	22.8	22.8	22.6	18.3	22.5								
48	24.0	24.8	24.2	24.8	23.8	24.2	19.0	24.5	23.4	25.2	22.4	24.3				
49	23.2	23.8	23.6	23.4	22.4	22.4	18.7	20.4								
50	23.4	24.1	23.4	23.3	23.0	21.9	17.8	21.6	21.5	22.2	23.0	23.5	23.6	20.7		
51	23.8	24.2	24.6	24.5	23.3	23.7	23.4	23.4	23.9							
52	23.5	24.5	24.9	22.5	20.0	22.4	22.9	23.5	22.9	22.8	21.4	21.8	27.7			
53	22.7	24.0	23.4	23.4	23.5	23.4	23.3	24.0	22.9	21.6	19.4					
54	24.2	24.7	25.3	24.7	24.9	25.5	25.2	25.4	24.0	25.4	26.3	21.3				
55	20.9	21.8	22.0	21.5	20.6	21.5	21.5	21.8	22.4	20.0	19.2	19.7				
56	24.2	25.3	25.3	24.8	24.4	25.0	24.7	24.2	24.1	25.0	25.2	25.6	25.8			
57	23.8	24.6	25.9	25.1	24.6	24.9	25.5	24.5	24.5							
58	23.0	23.7	24.8	23.4	23.1	23.1	23.3	23.2								
59	23.7	23.3	23.4	23.0	23.2	22.7	22.5	22.5	22.4	22.7	23.3	20.0				
60	25.4	24.9	25.1	24.6	24.2	24.2	23.4	23.0	21.5	23.0						

* Día de trasplante del tumor a los ratones

Discusión

El empleo del FT ha sido considerado como inmunoterapia alternativa para el tratamiento del cáncer o enfermedades crónicas obteniéndose resultados variables.^{1,3,4,5,7,13,19,20,23}

En el presente trabajo, al evaluar el melanoma B₁₆ murino que se considera un tumor de comportamiento muy agresivo por su rápido crecimiento y en ocasiones metástasis que ocasionan la muerte del ratón en poco tiempo, el FT como terapéutico y propedéutico no mostró la efectividad esperada, ya que no se observaron diferencias significativas ($P > 0.05$) tanto en la ganancia de peso como en la sobrevida en los diferentes grupos.

Sin embargo, se pueden hacer algunas observaciones que se consideran relevantes en los ratones. La sobrevida mínima en el grupo testigo fue 4 días mientras que en los animales tratados fue de 8 días a excepción del grupo 4, que fue de 5 días, por lo que la sobrevida mínima se duplicó en 3 de los grupos tratados.

Asimismo, la sobrevida máxima alcanzada en el grupo 1, testigo, fue de 20 días mientras que en los grupos 4 y 5 hubo un ratón en cada uno en donde la sobrevida fue excepcionalmente larga, 47 y 38 días, respectivamente. Considerando que se emplearon ratones singénicos, los cuales tienen un coeficiente de endogamia de 98.6% por

lo que son homocigóticos e isogénicos, éstos debieron haber tenido un comportamiento muy similar, por lo que posiblemente pudo presentarse la depresión endogámica, que es una característica indeseable de los animales singénicos. Es decir hay reducción del valor fenotípico medio, mostrado por caracteres asociados a la capacidad reproductiva o eficiencia fisiológica.²

En cuanto a la ganancia de peso debido al crecimiento tumoral, éste no tuvo diferencias significativas entre los grupos. De acuerdo con otros investigadores, el FT en el humano ha mostrado efectividad anticancerígena en tumores malignos como: carcinoma renal,⁵ carcinoma hepatocelular,¹⁹ osteosarcoma,⁵ carcinoma de próstata⁵ y otros, éste actúa modulando la inmunidad mediada por células^{5,9} y la producción de linfocinas,^{8,11,12} incluso han apoyado su especificidad antigénica. Estos mecanismos también debieron estar presentes sobre todo en los ratones donde los tumores no ulceraron, ya que disminuyó la respuesta inflamatoria y la necrosis.

En estudios realizados en melanoma humano con terapia de FT han tenido resultados altamente variables, ya que se requiere que el FT sea específico para obtener mejoría en los pacientes y obtener el donador es una tarea difícil.⁵ El uso de FT obtenido en cabra, aplicado en el carcinoma hepatocelular humano (CHH), comprobó la eficiencia del FT específico-CHH, aumentando con

Cuadro 5
FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO TUMORAL MURINO MELANOMA B₁₆,
REGISTRO DE PESOS (g)

Grupo 4 Terapéutico FT inespecifico

Ratón	21 Jun	23 Jun	25 Jun	28 Jun*	30 Jun	2 Jul	5 Jul	7 Jul	9 Jul	12 Jul	14 Jul	16 Jul	19 Jul	21 Jul	23 Jul	26 Jul	
61	23	23.5	25.5	24.9	25.1	25.8	26.3										
62	24.8	26.2	27.7	26.6	26.7	26.4	26.7	27.2	27.1	28.3							
63	23.5	24.5	25.8	25.6	25.1	25.3	26.1	24.0									
64	25.0	25.0	26.9	25.8	25.5	25.5	26.2	27.0	26.7	28.4	29.1	30.0	34.0	35.0			
65	24.6	24.7	26.5	25.1	25.7	26.2	22.0										
66	22.9	23.4	24.9	24.0	23.6	23.8	28.0	25.3	25.4	27.0							
67	24.9	25.2	26.7	25.7	25.4	25.6	27.6	29.4	29.9	32.7	22.5						
68	25.3	25.0	26.5	25.9	26.5	26.7	28.0	28.7	27.3								
69	27.5	27.8	29.2	28.2	28.0	27.8	28.5	29.2	27.5	29.1							
70	20.5	20.7	23.0	21.3	21.9	22.0	22.9	22.6									
71	21.2	20.7	22.2	21.7	18.9	21.9	21.5	21.2	21.0	21.6	22.2	20.0	26.9	18.8	20.9	20.8	13-Ago/30.0
72	22.5	21.1	24.0	21.8	19.4	22.0	22.8	23.0	23.4	22.2	23.6						
73	22.2	21.8	23.7	22.0	19.4	21.5	19.8	22.4									
74	22.5	22.3	24.6	23.5	29.8	23.5	22.8	22.6	22.9	24.3	25.8						
75	19.3	20.0	21.2	20.0	17.1	21.0	20.8	21.6	22.0	23.4	23.9	24.8	26.5				
76	21.1	21.6	23.6	22.1	19.0	22.4	21.7	20.3	21.5	23.6							
77	18.0	18.5	20.0	19.8	15.7	19.8	20.5	20.0	20.0								
78	22.4	22.8	23.7	22.4	19.5	23.0	22.6	22.4	22.2	24.4							
79	22.2	22.4	24.6	22.9	19.9	23.4	22.9	23.0	21.4								
80	19.5	20.0	21.4	20.0	27.1	20.6	20.0	20.2	20.2								

* Día de trasplante del tumor a los ratones

esto la expresión de las interleucinas.¹⁹ Sin embargo, con el melanoma murino B₁₆ no hubo diferencia significativa entre el FT específico e inespecífico.

Se concluye en el presente estudio que el FT específico e inespecífico bovino en el melanoma B₁₆ murino no mostró eficiencia antitumoral ya que no hubo involución tumoral. No observándose diferencias entre el empleo de FT específico e inespecífico bovino en el comportamiento del melanoma B₁₆ murino.

Literatura citada

- Arellano, J.A.: Efecto de la utilización de factor de transferencia como inmunopotenciador para el control y prevención de la rinitis atófica. Tesis de licenciatura. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1988.
- Carreño, R.J.J.: Verificación genética de la cepa singénica C57BL/10 y la línea congénica resistente B10.BR H-2^k de laboratorio por métodos inmunogenéticos. Tesis de licenciatura. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1991.
- Chávez, L.E.: Efecto de la utilización del factor de transferencia como inductor de la inmunidad celular en la prevención del cólera porcino. Tesis de licenciatura. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1988.
- Estrada-Parra, S.: Naturaleza y aplicaciones del factor de transferencia. Memorias del Congreso Nacional de Parasitología. Puebla, Puebla, México. 1986. 160. *Sociedad Mexicana de Parasitología.* Puebla, Puebla (1986).
- Fudenberg, H.H. and Fudenberg, H.: Transfer factor: Past, present and future. *Ann. Rev. Toxicol.*, 29: 475-516 (1989).
- Geran, Greenberg, MacDonald and Abbott: Protocols for *in vivo* Screening Systems. *National Cancer Institute*, Maryland, Baltimore, 1978.
- Gorgolas de, H.M.M., Verdejo, M.C. and Fernandez, G.M.L.: Therapeutic approaches to cryptosporidiosis. A review of the literature. *Rev. Clin. Esp.*, 193: 322-328 (1993).
- Kirkpatrick, C.H.: Transfer factor. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 81: 803-813 (1988).
- Kirkpatrick, C.H.: Biological response modifiers. Interferons, interleukins and transfer factor. *Ann. Allergy*, 62: 170-176 (1989).
- Kirkpatrick, C.H.: Structural nature and functions of transfer factors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 685: 362-368 (1993).
- Komatsy, F.: Effects of dialysable leukocyte extracts (DLE) and enosine on stimulated lymphocytes. *Bull. Tokyo Med. Dental Univ.*, 36: 35-40 (1989).
- Lawrence, S.: Transfer factor and cellular immunity. In: *Immunobiology*. Edited by: Good, R.A., Fisher, D.W., 110-112. *Sinauer Associates*, Sunderland, Massachusetts, 1974.
- Mateos, A.: El factor de transferencia como biológico en la inmunoterapia en becerros clínicamente enfermos. Tesis de licenciatura. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1990.
- Mayet, M.L.: Cernimiento antineoplásico de nuevos complejos de coordinación empleando el modelo tumoral murino melanoma B16. Tesis de licenciatura. *Fac. de Cienc. Quím.* Universidad Veracruzana. Orizaba, Veracruz, México, 1991.

Cuadro 6
FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) EN EL MODELO TUMORAL MURINO MELANOMA B₁₆
REGISTRO DE PESOS (g)

Grupo 5 Terapéutico FT específico

Ratón	21 Jun	23 Jun	25 Jun	28 Jun*	30 Jun	2 Jul	5 Jul	7 Jul	9 Jul	12 Jul	14 Jul	16 Jul	19 Jul	21 Jul	23 Jul	26 Jul
81	26.2	26.2	27.7	26.9	26.9	26.7	26.7	27.5								
82	27.1	28.1	29.4	28.7	28.8	29.1	28.5	29.0	28.8	30.8	21.5	31.4	32.3			
83	25.6	26.0	27.3	26.6	25.7	26.2	26.8	27.5	27.5	26.0	22.9					
84	24.7	24.3	26.6	25.0	25.2	25.3	25.0	25.8	24.5	22.8						
85	25.6	26.3	27.9	26.9	27.0	26.5	27.0	27.3	28.0	30.1						
86	24.0	24.5	26.4	24.4	24.5	24.5	24.5	25.8	26.3	26.9	24.2	23.8				
87	25.1	26.4	28.5	26.7	26.6	26.8	29.0	29.6								
88	24.9	24.2	26.0	24.9	25.0	25.9	25.9	26.2	26.1	27.3						
89	26.3	25.7	27.4	25.7	26.3	26.2	26.1	28.4	28.0	27.9	27.1	27.1	27.1	27.7	27.5	27.3
90	28.7	28.8	30.0	28.8	29.3	28.9	28.4	29.6	29.4	25.2						
91	20.9	20.5	22.7	20.4	20.0	20.7	20.0	20.9	16.6	21.6	20.3					
92	22.0	21.5	22.9	22.4	21.2	21.8	21.7	22.0	20.0	22.6	23.4	23.5	23.9	24.2		
93	20.0	19.6	20.4	20.0	19.7	19.2	19.8	18.5	15.3							
94	22.8	20.0	21.5	20.5	20.0	20.0	19.8	22.0	19.7	22.8	23.8	24.7				
95	22.0	20.5	23.3	22.0	21.3	20.8	21.5	20.6	18.2	21.9	23.0	21.0				
96	21.4	20.3	22.3	21.0	20.0	21.5	22.5	20.3	18.2	23.5	23.6	23.8				
97	21.5	21.5	22.8	21.4	21.5	20.9	21.2	19.7	17.8	18.7						
98	20.0	20.0	21.7	20.0	20.8	20.1	20.0	21.3	19.9	23.9	23.4	18.5				
99	17.8	18.2	19.8	18.3	19.2	18.7	19.8	19.3	17.9	20.6						
100	17.1	17.4	18.8	17.8	18.4	19.0	20.0	18.8	14.3							

* Día de trasplante del tumor a los ratones

15. McEwen, E.G.: Biologic response modifiers: The future of cancer therapy. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 20: 1055-1073 (1990).
16. Moulton, J.E.: Tumors in Domestic Animals. 3rd ed. *University of California Press*, Berkeley, California, 1990.
17. Mrazova, A. and Mraz, J.: Transfer factor and its signification for practice. *Sb. Ved. Pr. Lek. Fak. Karlovy. Univ. Hradci Kralove*, 36: 117-137 (1993).
18. Padierna, L., Godínez, S., Díaz, J., García, E., Argacz, M.A., Velasco, O., Padierna, J. y Estrada-Parra, S.: Factor de transferencia en pacientes con herpes zóster. *Infectología*, 5:293-299 (1985).
19. Pen, G.Y.: Effect of hepatocellular carcinoma-specific transfer factor (HCC-S-TF) on IL-2 activity and IL-2R expression. *Chung. Hau. Chung. Liu. Tsa. Chih.*, 15: 435-437 (1993).
20. Ramírez, G.R.: Evaluación del factor de transferencia en la vacunación contra la enfermedad de Newcastle en pollos de engorda. Tesis de licenciatura. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1987.
21. Rojas, S.D.: Uso de suero hiperinmune y del factor de transferencia para la prevención y tratamiento de la colibacilosis neonatal en lechones. Tesis de licenciatura. *Fac. de Med. Vet. y Zoot.* Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1987.
22. Siegel, S.: Estadística no Paramétrica Aplicada a las Ciencias de la Conducta. 3a ed. *Trillas*, México, D.F., 1991.
23. Solinger, A.M.: Indications of immunotherapy. *Pharmacotherapy*, 7: 12-20 (1987).