

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/246619059>

Factores de transferencia en la terapéutica médica

Article in *Medicina Clínica* · September 2011

DOI: 10.1016/j.medcli.2010.05.002

CITATIONS

13

READS

28,446

3 authors, including:



Dolores Javier Sánchez-González
National Polytechnic Institute

95 PUBLICATIONS 1,686 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Ismael Vásquez-Moctezuma
National Polytechnic Institute

23 PUBLICATIONS 108 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Revisión

Factores de transferencia en la terapéutica médica

Dolores J. Sánchez-González^a, Carlos A. Sosa-Luna^a e Ismael Vásquez-Moctezuma^{a,b,*}^aSubsección de Biología Celular y Tisular, Escuela Médico Militar, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, México DF, México^bPosgrado de Morfología de la Maestría en Ciencias de la Salud de la Escuela Superior de Medicina del IPN, México DF, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de febrero de 2010

Aceptado el 4 de mayo de 2010

On-line el 18 de junio de 2010

Palabras clave:

Factor de transferencia

Inmunoterapia

Cáncer

RESUMEN

Los factores de transferencia (FT) son mensajeros peptídicos producidos por linfocitos T activados como parte de la inmunidad celular que actúa en linfocitos vírgenes a través de FT inductores, supresores y específicos de antígeno. Los FT no son inmunógenos porque no son específicos de especie, ya que contienen una secuencia consenso de aminoácidos LLYAQDL/VEDN. De igual manera, el FT extraído de leucocitos de los humanos puede transferir inmunidad de una a otra especie.

Los extractos del FT son complejos y contienen más de 200 moléculas con pesos moleculares de 1–20 kDa. Los factores de transferencia específicos de antígeno (FTE) tienen pesos moleculares entre 3,5–5 kDa. El FT es fácil de preparar, es bien tolerado y no contiene antígenos HL-A contra los que el receptor pueda reaccionar; además, pueden utilizarse como terapia coadyuvante en diversas enfermedades.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Transfer factors in medical therapy

ABSTRACT

Transfer factor (TF) consists of messenger peptides produced by activated T lymphocytes as part of cellular immunity, and it acts in virgin lymphocytes through TF inducers, suppressors and specific antigens. TF is not immunogenic because it is not species-specific, since it contains a consensus sequence of amino acids LLYAQDL/VEDN. TF extracted from leukocytes can transfer immunity from a human to another species.

TF extracts are complex, containing more than 200 molecules with molecular weights ranging from 1 to 20 kDa. The antigen specific transfer factors (STF) have molecular weights between 3,5 and 5 kDa. TF is easy to prepare and well tolerated. It does not contain HL-A antigens against potential receptors and it can be used as adjuvant therapy in several diseases.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En el año de 1949, el Dr. Henry Sherwood Lawrence descubrió que la respuesta inmunitaria se transfiere de un donante a un receptor mediante la inyección de un extracto de leucocitos de sangre periférica debido a un factor capaz de donar la inmunidad, lo que se denominó factor de transferencia (FT)¹. Además de leucocitos de sangre periférica, también se obtienen FT del calostro de vaca o de cabra y de huevos de gallina debido a su eficacia, abundancia y a su bajo coste². El FT es fácil de preparar, es bien tolerado y no contiene antígenos HL-A contra los que el receptor pueda reaccionar. Ha demostrado su utilidad como terapia coadyuvante en el melanoma, cáncer de mama, carcinoma renal y sarcomas, así como en la inmunoterapia^{3–5}. Los FT se purifican,

liofilizan y se encapsulan para su consumo. En la actualidad, los preparados de FT pueden incluir productos completos o parciales utilizando tecnologías de microfiltración⁶. Los extractos de FT son complejos y contienen más de 200 moléculas con pesos moleculares de 1–20 kDa; algunas de estas son proteínas con pesos moleculares entre 3,5–5 kDa específicas de antígeno, y que se denominan factores de transferencia específicos (FTE)⁷.

Charles H. Kirkpatrick descubrió que los FT son péptidos pequeños con secuencias de consenso muy conservadas entre diversas especies, aunque también se ha sugerido que contienen ácido ribonucleico. El Dr. Kirkpatrick purificó FT de origen bovino y murino por cromatografía de afinidad y líquida de alto rendimiento («high performance liquid chromatography», HPLC) seguido de digestión proteolítica. De forma interesante, se preservó el efecto de la hipersensibilidad retardada de estos fragmentos, al igual que el FT completo. De estos FT estudiados se identificó la secuencia consenso de aminoácidos Leu-Leu-Tyr-Ala-Gln-Asp-Leu/Val-Glu-Asp-Asn (LLYAQDL/VEDN) de los 7 FT (tabla 1)⁷.

* Autor para correspondencia.

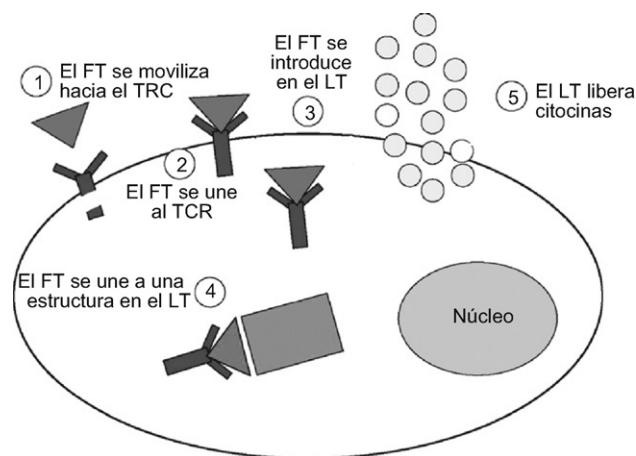
Correo electrónico: g17isma65@gmail.com (I. Vásquez-Moctezuma).

Tabla 1

Secuencia de aminoácidos conservados entre los factores de transferencia de diferentes especies

	Posición de los aminoácidos																
<i>Factor de transferencia</i>	-1	1	2	3	4	5	6	7	8,9	10	11	12	13	14	15	16	17
Ferritina murina 1	Met	X	Leu	Leu	Tyr	Ala	Gln	Asp	Val	Glu	Asp	Asn	Ile	Asn	Asp	Glu	Ile
Ferritina murina 2	Met	X	Leu	Leu	Tyr	Ala	Gln	Asp	Val	Glu	Asp	Asn	Ile	Asn	Asp	Glu	Ile
HSVgD bovina 1	Met	X	Leu	Leu	Tyr	Ala	Gln	Asp	Leu	Glu	Asp	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
HSVgD bovina 2	Met	X	Leu	Leu	Tyr	Ala	Gln	Asp	Leu	Glu	Asp	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
Ovoalbúmina murina 1	Met	X	Leu	Leu	X	X	Gln	Asp	Leu	Glu	Asp	Asn	Thr	Thr	Asp	Lys	
Ovoalbúmina murina 2	Met	X	Leu	Leu	Tyr	Ala	Gln	Asp	Leu	Glu	Asp	Ile	Glu	Ala	Lys		
Ovoalbúmina murina 3	Met	X	X	Leu	Tyr	Ala	Gln	Asp	Val	Glu	Asp	Asn	Glu	Ala			
Secuencia consenso	Met	X	Leu	Leu	Tyr	Ala	Gln	Asp	Leu	Glu	Asp	Gln	Val				

D-específico de origen bovino; HSVgD: glucoproteína; HSV: factor de transferencia; X: aminoácido no identificado.

**Figura 1.** Los factores de transferencia (FT) están compuestos por tres factores independientes: el factor inductor, el factor específico de antígeno y el factor supresor, que aceleran el reconocimiento de una amenaza y hacen más corta la duración de una enfermedad. Se esquematizan del 1-5 los pasos de activación del linfocito T (LT) por el FT. TCR:receptor de linfocito T.

Los FT son péptidos polares hidrofílicos que tienen 2 regiones: una variable y una constante. Además de transferir respuestas inmunitarias específicas, actúan sobre los canales de calcio estimulando el transporte de este ión. Son mensajeros que transmiten información sobre la presencia de una amenaza al sistema inmunitario, ya sea externa o interna, y se producen por los linfocitos T como parte de la inmunidad celular^{7,8}. Se supone que transportan la inmunidad celular específica de antígeno del linfocito fuente (hipersensibilidad retardada) a los linfocitos no sensibilizados, o vírgenes. También pueden incrementar la actividad de estimulación inmunitaria no específica de antígeno de los linfocitos receptores (fig. 1)⁹. Los FT transmiten la información inmunitaria (reconocimiento de los agentes patógenos y respuesta inmunitaria adecuada) a través de FT inductores, supresores y específicos de antígeno. El factor inductor traslada una respuesta inmunitaria aparentemente madura como quimiotaxis del donante al receptor¹⁰. Se ha comprobado que los FT inducen una respuesta inmunitaria en menos de 24h, pero si es demasiado activa y reacciona ante agentes inocuos como el polen o con nuestras células, el efecto sería catastrófico; por ello el efecto supresor del FT evita las reacciones autoinmunitarias y controla las alergias¹¹. El factor supresor es capaz de reconocer el final de la respuesta inmunitaria específica y regresar al sistema inmunitario a un nivel basal de respuesta, lo que evita trastornos autoinmunes. De esta manera, tanto el factor inductor como el supresor forman una red inmunorreguladora que mantiene equilibrado nuestro sistema inmunitario¹². Los FT no son inmunógenos ni actúan como antígenos porque no son específicos de especie. De esta manera, si se extraen del calostro de bovino o del huevo de gallina, son eficaces en el ser humano¹³.

En 1956, Lawrence y Pappenheimer describieron los efectos inmunitarios del FT y descubrieron que leucocitos de pacientes con hipersensibilidad cutánea de tipo tardío (DTH) a un antígeno como la tuberculina (PPD), toxoide diftérico o proteína *M del estreptococo*, pueden transferir una respuesta positiva en receptores no reactivos a dichos antígenos. De esta forma, la memoria inmunitaria se transmite de forma independiente a la inmunidad humoral representada por los anticuerpos¹⁴.

Los FT no transfieren anticuerpos ni los crean directamente, sino que su función es la de modular y dirigir a las células del sistema inmunitario a reconocer ciertos antígenos específicos. Esta molécula actúa de manera indirecta, cooperando con el sistema inmunitario para hacerlo más competente en su respuesta. El FT dializable de leucocitos humanos tiene un potente efecto quimiotáctico de granulocitos, mientras que su efecto es débil en monocitos *in vitro* e *in vivo*^{13,14}.

Factor de transferencia derivado del calostro

El calostro es una fuente rica de FT que transmiten al producto códigos de reconocimiento para identificar antígenos extraños potencialmente patógenos. En el lactante, la inmunidad inicial se establece rápidamente por medio de la leche materna, que es rica en inmunoglobulinas y FT¹⁵. Los niños que no son amamantados se vuelven más susceptibles a infecciones y alergias. Las inmunoglobulinas del calostro son la fuente de la mayoría de las alergias a la leche de vaca en humanos, a diferencia de los FT, que no son alergénicos, y se ha comprobado que la administración oral a largo plazo de preparados de FT es segura^{15,16}. El FT obtenido del calostro de bovino eleva la actividad de las células asesinas naturales o *natural killer* (NK) y también induce respuestas de hipersensibilidad retardada. Algunas presentaciones para consumo humano contienen una combinación de FT del calostro de bovino y del huevo de gallina, lo cual proporciona una actividad inmunogénica más amplia y eficaz^{13,15}.

Durante el último trimestre de la gestación, la glándula mamaria acumula el precalostro formado principalmente por exudado de plasma, células, inmunoglobulinas, lactoferrina, seroalbúmina, sodio, cloro y una pequeña cantidad de lactosa. En los 4 primeros días posteriores al parto, se produce el calostro, un fluido amarillento y espeso de alta densidad y escaso volumen. Entre 2-20 ml de calostro por toma es suficiente para satisfacer las necesidades del recién nacido, aunque tiene menos contenido energético, lactosa, lípidos, glucosa, urea, vitaminas hidrosolubles y nucleótidos que la leche, pero contiene más proteínas, ácido siálico, vitaminas liposolubles E, A, K y carotenos¹⁶⁻¹⁸. El contenido en minerales como sodio, zinc, hierro, azufre, selenio, manganeso y potasio también es superior en el calostro. Pero, sobre todo, el calostro tiene un contenido muy elevado de inmunoglobulinas, especialmente IgA, FT, lactoferrina, linfocitos, macrófagos, oligosacáridos y citocinas. También contiene enzimas intestinales que ayudan en la digestión, como la lactasa. Sus abundantes

inmunoglobulinas cubren el endotelio del tubo digestivo evitando la adherencia de los microorganismos patógenos, facilita la colonización del tracto intestinal por lactobacilos y contiene antioxidantes que le protegen del estrés oxidativo. La lactoferrina y el ácido linoleico conjugado del calostro pueden prevenir o reducir el cáncer de colon, vejiga, lengua, esófago y pulmón, así como la formación de metástasis de pulmón. En EE.UU. y ciertas regiones de Europa se preparaba un postre de calostro cubierto de miel como antibiótico antes del descubrimiento de la penicilina¹⁵⁻¹⁸.

Desarrollo del cáncer

El crecimiento, nacimiento y muerte celular es un proceso regulado que responde a las necesidades del organismo. En individuos jóvenes la división celular predomina sobre la muerte celular, pero en el adulto estos procesos se encuentran en equilibrio. Cuando este equilibrio se pierde por causas exógenas o endógenas, las células proliferan sin control, se evade la apoptosis y se forma una masa tumoral. La carcinogénesis es un proceso complejo que se asocia a factores genéticos y epigenéticos, que se resume en 3 pasos: iniciación, cuando el ADN sufre daño o mutación que no se repara; en la promoción, la célula dañada prolifera; y en la progresión, la célula sufre los cambios característicos del cáncer y metastatiza¹⁹.

Factores de transferencia en la terapia contra el cáncer

El FT se ha utilizado con éxito en tumores como el neuroblastoma, donde se demuestra la capacidad citotóxica de linfocitos contra células tumorales de neuroblastoma²⁰. El FT ha mostrado buenos resultados en el tratamiento de pacientes con carcinoma broncogénico y en pacientes con neoplasias diseminadas refuerza la inmunidad celular²¹.

Darryl See dirige una clínica en la que aplica FT a pacientes de cáncer. Su grupo de trabajo ha demostrado que los FT incrementan la citotoxicidad de las células NK, del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y disminuye el daño al ADN en pacientes con cáncer avanzado. En el 2002 realizó un estudio en 20 pacientes con cáncer terminal en estadio IV. Para este ensayo se utilizó una combinación agresiva de nutracéuticos inmunoactivos con resultados alentadores. En la terapia se administraron tres tabletas 3 veces al día de FT, (*transfer factor plus*), IMUPlus (leche no desnaturalizada con proteínas, 40g/d); ácido ascórbico (1-2g/d); té *Agaricus Blazei* Murill (10g/día); una combinación de vitaminas, minerales, antioxidantes y productos naturales (*Immune Modulator Mix*); extracto nitrogenado de soja y *Andrographis paniculata* (500 mg 2 veces al día). Dieciséis de 20 pacientes sobrevivieron a los 6 meses con aumento de la función de las células NK ($p<0,01$) con respecto a la basal y los valores de TNF- α también se incrementaron ($p<0,01$). Los mercaptanos totales (compuestos azufrados más tóxicos que el cianuro) y los valores de receptores TNF- α se redujeron significativamente ($p<0,01$). Las concentraciones de hemoglobina, hematocrito y glutatión se incrementaron. Los efectos adversos fueron diarrea y náuseas, pero la calidad de vida mejoró para todos los sobrevivientes²².

El FT específico de tumor puede producir un incremento en la citotoxicidad mediada por células en el tumor de pacientes con sarcoma osteogénico²³. En un estudio clínico, aplicado a cinco pacientes con cáncer de mama avanzado, se suministró FT de donadores sanos. El periodo de tratamiento duró de 21-310 días, con una dosis de 20 a 257 ml. El FT no provocó respuesta inflamatoria, de hipersensibilidad ni cambios hematológicos, pero 3 pacientes desarrollaron reacción positiva a la PPD y se observó la regresión significativa parcial en una paciente a los 6 meses de tratamiento³.

El melanoma es una neoplasia maligna de la piel con alto índice de mortalidad y su incidencia en los últimos años se ha incrementado. Este tumor es quimiorresistente y radiorresistente, con respuesta máxima del 20%. Solo el tratamiento quirúrgico es curativo en fases tempranas de este cáncer. En este contexto, la inmunoterapia con FT ofrece alternativas de tratamiento, sola o combinada. En un estudio realizado en 1980 con 64 pacientes con melanoma maligno, se les dio una terapia combinada de melfalán y dacarbazina (DTIC) más FT para mejorar la inmunocompetencia durante 21 días, con una dosis de 250 mg/m² de DTIC intravenoso, bacilos de Calmette y Guérin (BCG) 6×10^8 organismos y 1 unidad de FT (equivalente de 10^9 linfocitos), por vía subcutánea. Los pacientes que recibieron FT tuvieron una tasa de remisión del 20%, con un promedio de supervivencia a los cuatro meses mayor a los que no lo recibieron ($p=0,003$)²⁴. En el modelo de rata con tumor tipo glioma multiforme se demostró que el FT de leucocitos aplicado por vía intratumoral a una dosis de 4×10^6 y combinado con carmustina genera una reducción del tamaño del tumor e incrementó el número de células CD2⁺, CD4⁺, CD8⁺ y NK. También incrementó el porcentaje de apoptosis en células malignas y la expresión de citocinas Th1. El FT tuvo un efecto sinérgico con la quimioterapia²⁵.

La inmunoterapia del cáncer se ha intentado por décadas, aunque todavía no se han obtenido resultados contundentes en el tratamiento del cáncer. La inmunoterapia se puede dividir en: inespecífica, a través de las respuestas inmunitarias inespecíficas, y específica, a través de la activación de la respuesta inmunitaria específica contra el antígeno por medio de la inmunidad celular dependiente de linfocitos T o por medio de la inmunidad humoral dependiente de linfocitos B productores de anticuerpos. En ambos casos la respuesta puede ser conferida por inmunización pasiva o activa, utilizando suero y/o células del sistema inmunitario o sus productos²⁶. No se han dilucidado con certeza las cantidades, dosis, presentaciones ni regímenes terapéuticos del FT para obtener resultados positivos. Otro problema es que los FT humanos se obtienen de múltiples donantes, lo que da como resultado un concentrado de FT inespecíficos y muy diversos en condiciones de poco control, además de que siempre existe el riesgo potencial de infecciones de transmisión por derivados biológicos²⁶.

Un estudio *in vitro* realizado en Canadá en 1974 con leucocitos de individuos sanos positivos al virus de Epstein-Barr (EBV), con títulos de anticuerpo de 1:16 o mayor, demostró que tenían mayor inhibición de la migración de leucocitos a una concentración de antígeno de carcinoma nasofaríngeo de 50 μ g/ml, comparado con la migración de leucocitos de individuos negativos al EBV (título $<1:4$), de forma estadísticamente significativa ($p<0,002$). El FT derivado de donadores positivos al EBV transformó a leucocitos de individuos negativos en reactivos contra el antígeno del carcinoma nasofaríngeo en siete de nueve casos. Esta capacidad del FT que confiere reactividad a los leucocitos fue específica y se correlaciona con la inmunidad humoral al EBV del donador. La prueba de inhibición de la migración leucocitaria es positiva si esta inhibición es mayor al 20% con respecto a la observada en ausencia del antígeno^{27,28}.

En México, el cáncer de próstata ocupa el segundo lugar de frecuencia en varones después del cáncer de piel y la segunda causa de muerte. El adenocarcinoma acinar conforma el 95% del total de casos y el 5% restante corresponde a diversos tipos como: ductal, carcinosarcoma, mucinoso, de células escamosas y de células transicionales; el 75% de los pacientes con cáncer localizado desarrollarán extensión local en el curso de 10 años y un 65% de ellos muere por esta causa; el 50% de los pacientes con enfermedad metastásica fallece por la enfermedad antes de 3 años²⁹. Por lo general, las células tumorales expresan moléculas alteradas o que normalmente no se expresan; estas moléculas pueden funcionar como antígenos tumorales que son reconocidos por el sistema

inmunitario. En este contexto, la inmunoterapia con FT es una buena alternativa a considerar en esta neoplasia, ya que se han visto resultados prometedores en el tratamiento del cáncer de próstata metastático no dependiente de hormonas²⁹.

Factores de transferencia en la tuberculosis

En un estudio en modelo animal de la tuberculosis, se infectaron ratones BALB/c por vía intratraqueal con la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. Estos animales desarrollaron una respuesta Th-1 inicial con incremento del TNF- α y la sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS), seguida de una fase progresiva de la enfermedad caracterizada por incremento de la interleucina 4 (IL-4) y disminución de TNF- α , iNOS y de la DTH. Los animales en esta fase progresiva de la enfermedad (día 60) fueron tratados con diferentes dosis de FT de células esplénicas murinas y de leucocitos de personas sanas positivas a la reacción de tuberculina (PPD⁺), una inyección por semana. De forma interesante, los FT incrementaron la expresión de las citocinas Th-1 TNF- α e iNOS y evitaron la proliferación de micobacterias, además de que incrementaron significativamente la hipersensibilidad retardada y la supervivencia de forma dependiente de la dosis. Además, estos FT tuvieron un efecto sinérgico con la quimioterapia, coadyuvando a una rápida eliminación de los bacilos tuberculosos³⁰.

Factores de transferencia en la esclerosis múltiple

En otro trabajo tipo doble ciego se compararon los efectos del FT de leucocitos humanos contra placebo en 56 pacientes con esclerosis múltiple. El FT se administró por vía intramuscular (IM) mensualmente durante un año. No se observó mejoría ni cambios en los parámetros inmunológicos y serológicos. Paradójicamente, estos resultados se contraponen a los del mismo grupo de investigación encabezados por Zabriskie et al, quienes un año antes describieron mejoría clínica en siete de 20 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron FT durante un año^{31,32}. En 1981, Lamoureux et al describieron que el tratamiento con FT redujo significativamente los valores de proteína (p<0,05) y de IgG (p<0,01) en líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis múltiple³³. Aunque la terapia de la esclerosis múltiple con el FT no es concluyente, el balance es positivo y la decisión riesgo/beneficio que se puede tomar para estos pacientes apoya el tratamiento con FT³⁴. Este factor también puede considerarse como alternativa terapéutica en la ataxiatelangiectasia³⁵.

Factores de transferencia en la terapia de enfermedades diversas

Los laboratorios *Chisolm Biologicals*, de EE.UU. producen el FT y han comprobado su eficacia en la hepatitis A, B y C³⁶. Por otra parte, en ensayos *in vitro* se ha observado que el FT modula la respuesta de linfocitos humanos activados en contra de las plaquetas de pacientes con púrpura trombocitopénica³⁷.

El virus del papiloma humano (VPH) infecta la piel y las mucosas. Algunos de sus más de 100 tipos víricos producen enfermedades de transmisión sexual V. La variante asiático americana del VPH-16 además es responsable de casi la cuarta parte de todos los carcinomas cérvicouterinos (CaCu) en México³⁸. Otras variedades del VPH provocan las conocidas verrugas cutáneas.

El FT extraído de leucocitos se ha utilizado con éxito en el tratamiento de papilomatosis laríngea, dermatitis atópica, hiperгамaglobulinemia E, asma bronquial, micosis fungoides, herpes zóster, linfoma de Hodgkin, eritema polimórfico y candidiasis mucocutánea crónica³⁹⁻⁵⁴. De hecho, el primer trabajo de investigación desarrollado en Latinoamérica sobre los efectos

terapéuticos del FT se realizó en 1974 en pacientes con candidiasis mucocutánea crónica⁵⁵.

No se han encontrado efectos curativos del FT en lepra lepromatosa, ni en el síndrome de Wiskott-Aldrich, o en la enfermedad de Crohn⁵⁶⁻⁵⁸. En un estudio realizado en Dallas, Texas, con 20 pacientes con uveítis tratados con FT, se observó que 8 de 12 pacientes inmunorreactivos descontinuaron la terapia antiinflamatoria por no necesitarla debido al FT y 5 pacientes mejoraron de forma significativa su agudeza visual⁵⁹.

Conclusiones

Los FT se han estudiado desde hace más de 60 años, son de composición y estructura aminoacídica, tienen propiedades en la respuesta inmunitaria y efectos en la salud humana. Sin embargo, es un grupo de moléculas con gran complejidad que falta por caracterizar y optimizar.

Los FT son linfocinas de bajo peso molecular que transfieren inmunidad celular local y sistémica. Estas moléculas son péptidos polares hidrofílicos que tienen una región variable y una constante, transfieren respuestas inmunitarias específicas, actúan sobre los canales de calcio, estimulando el transporte de este ión, y son mensajeros que transmiten información sobre la presencia de una amenaza al sistema inmunitario. Se ha establecido que son secretadas por los linfocitos T como parte de la inmunidad celular^{7,8}.

Los FT se purifican a partir de las células sanguíneas mediante disgregación o ruptura de los leucocitos y filtrando las moléculas menores de 10kDa para evitar el paso de contaminantes y patógenos⁶⁰. También se ha encontrado que se puede obtener FT a partir del huevo de gallina y del calostro, lo que ayuda a evitar en gran medida la contaminación con patógenos humanos.

En la actualidad es necesario contar con compuestos biológicos con propiedades terapéuticas para los virus como el caso del herpes zóster, donde la inmunidad mediada por células juega un papel fundamental y clínicamente ya se ha probado la efectividad del FT⁶⁰.

Las posibilidades terapéuticas del FT en la inmunoterapia del cáncer son una alternativa prometedora para combatir esta fatal enfermedad. Sin embargo, son necesarios más estudios básicos y clínicos controlados para determinar los mecanismos de acción, dosis terapéutica o efectos secundarios.

Por otra parte, es aconsejable que se caracterice la combinación y concentración de FT con efectos de modulación en el sistema inmunitario y la mezcla que ayuda a responder a las enfermedades infecciosas. También, se deben aplicar procesos biotecnológicos que permitan la expresión de estos factores por métodos recombinantes para eliminar el peligro de contaminación con proteínas tipo priones humanos o animales.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lawrence HS. The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes. *J Clin Invest*. 1955;34:219-30.
2. Ascher MS, Schneider WJ, Valentine FT, Lawrence HS. In vitro properties of leukocyte dialysates containing transfer factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974;71:1178-82.
3. Oettgen HF, Old LJ, Farrow JH, Valentine FT, Lawrence HS, Thomas L. Effects of dialyzable transfer factor in patients with breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974;71:2319-23.
4. Neidhart JA, LoBuglio AF. Transfer factor therapy of malignancy. *Semin Oncol*. 1974;1:379-85.

5. Nékám K, Kalmár L, Gergely P, Kelemen G, Fekete B, Láng I, et al. In vitro effect of transfer factor on active rosettes and leucocyte migration of patients with cancer. *Clin Exp Immunol*. 1977;27:416–20.
6. Lawrence HS, Borkowsky W. A new basis for the immunoregulatory activities of transfer factor—an arcane dialect in the language of cells. *Cell Immunol*. 1983;82:102–16.
7. Kirkpatrick CH. Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules. *Mol Med*. 2000;6:332–41.
8. Kirkpatrick CH, Rich RR, Smith TK. Effect of transfer factor on lymphocyte function in anergic patients. *J Clin Invest*. 1972;51:2948–58.
9. Wong VG, Kirkpatrick CH. Immunologic reconstitution in a patient with keratoconjunctivitis, superficial candidiasis and hypoparathyroidism: the role of immunocompetent lymphocyte transfusion and transfer factor. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1973;71:254–67.
10. Gallin JJ, Kirkpatrick CH. Chemotactic activity in dialyzable transfer factor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1974;71:498–502.
11. Del Castillo WA. Transfer factor. *Alergia*. 1980;27:111–20.
12. Sandler JA, Smith TK, Manganiello VC, Kirkpatrick CH. Stimulation of monocyte cGMP by leukocyte dialysates. An antigen-independent property of dialyzable transfer factor. *J Clin Invest*. 1975;56:1271–9.
13. Rozzo SJ, Kirkpatrick CH. Purification of transfer factors. *Mol Immunol*. 1988;25:167–82.
14. Lawrence HS, Pappenheimer Jr AM. Transfer of delayed hypersensitivity to diphtheria toxin in man. *J Exp Med*. 1956;104:321–35.
15. 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;32:6–18.
16. Hernandez F. Ultrastructural analysis of milk fat globule membranes of colostrum and human milk. *Rev Biol Trop*. 1983;31:245–50.
17. Radosevich JK, Scott GH, Olson GB. Delayed-type hypersensitivity responses induced by bovine colostrum components. *Am J Vet Res*. 1985;46:875–8.
18. Itriago A, Carrión N, Fernández A, Puig M, Dini E. Zinc, copper, iron, calcium, phosphorus and magnesium content of maternal milk during the first 3 weeks of lactation. *Arch Latinoam Nutr*. 1997;47:14–22.
19. Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57–70.
20. Españaol T, Padulles J, Prats J. Neuroblastoma and transfer factor. *Dev Biol Stand*. 1977;38:331–3.
21. Hainaut J, Challan-Belval P, Haguenaer G, Pellegrin J, Allard P, Kermarec J. Effect of transfer factor on the immunity state of patients with bronchopulmonary cancer. A report on 12 cases. *Ann Med Interne*. 1979;130:517–21.
22. See D, Mason S, Roshan R. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and natural killer cell (NK) function using an integrative approach in late stage cancers. *Immunol Invest*. 2002;31:137–53.
23. Levin AS, Byers VS, Fudenberg HH, Wybran J, Hackett AJ, Johnston JO, et al. Osteogenic sarcoma. Immunologic parameters before and during immunotherapy with tumor-specific transfer factor. *J Clin Invest*. 1975;55:487–99.
24. Schwarz MA, Gutterman JU, Burgess MA, Heilbrun LK, Murphy WK, Bodey GP, et al. Chemoimmunotherapy of disseminated malignant melanoma with DTIC-BCG, transfer factor+melphalan. *Cancer*. 1980;45:2506–15.
25. Pineda B, Estrada-Parra S, Pedraza-Medina B, Rodríguez-Ropon A, Pérez R, Arrieta O. Interstitial transfer factor as adjuvant immunotherapy for experimental glioma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2005;24:575–83.
26. Benjamini E, Rennick DM. Cancer immunotherapy: facts and fancy. *CA Cancer J Clin*. 1979;29:362–70.
27. Brandes LJ, Goldenberg GJ. In vitro transfer of cellular immunity against nasopharyngeal carcinoma using transfer factor from donors with Epstein-Barr virus antibody activity. *Cancer Res*. 1974;34:3095–101.
28. Goldenberg GJ, Brandes LJ. In vivo and in vitro studies of immunotherapy of nasopharyngeal carcinoma with transfer factor. *Cancer Res*. 1976;36:720–3.
29. Corrado F, Pizza G, de Vinci C, Corrado G. Immunotherapy with transfer factor in hormone-resistant metastasized carcinoma of the prostate. *Arch Esp Urol*. 1989;42:191–6.
30. Fabre RA, Perez TM, Aguilar LD, Rangel MJ, Estrada-García I, Hernandez-Pando R, et al. Transfer factors as immunotherapy and supplement of chemotherapy in experimental pulmonary tuberculosis. *Clin Exp Immunol*. 2004;136:215–23.
31. Collins RC, Espinoza LR, Plank CR, Ebers GC, Rosenberg RA, Zabriskie JB. A double-blind trial of transfer factor vs placebo in multiple sclerosis patients. *Clin Exp Immunol*. 1978;33:1–11.
32. Zabriskie JB, Espinoza LR, Plank CR, Collins RC. Cell-mediated immunity to viral antigens in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 1977;55:239.
33. Lamoureux G, Cosgrove J, Duquette P, Lapierre Y, Jolicœur R, Vanderland F. A clinical and immunological study of the effects of transfer factor on multiple sclerosis patients. *Clin Exp Immunol*. 1981;43:557–64.
34. Romano EL, Pulido M, Layrisse Z, Malave I. Treatment of patients with multiple sclerosis with transfer factor. *Acta Cient Venez*. 1978;29:49–52.
35. García Urria D, Pino Corral E, Ceballos Hernansanz A, Varela de Seijas SE, Campos Castello J. Ataxia-telangiectasia: treatment with transfer factor. *Arch Neurobiol*. 1981;44:3–10.
36. Konlee M. New treatments for hepatitis B and C [antigen-specific transfer for A, B & C (chisolm biologicals) and thymate]. *Posit Health News*. 1998; 17:19–21.
37. Borkowsky W, Karpatsin S. Leukocyte migration inhibition of buffy coats from patients with autoimmune thrombocytopenic purpura when exposed to normal platelets: modulation by transfer factor. *Blood*. 1984;63:83–7.
38. Ordóñez RM, Espinosa AM, Sánchez-González DJ, Armendáriz-Borunda J, Berumen J. Enhanced oncogenicity of Asian-American human papillomavirus 16 is associated with impaired E2 repression of E6/E7 oncogene transcription. *J Gen Virol*. 2004;85:1433–44.
39. Stevens DA, Ferrington RA, Merigan TC, Marinkovich VA. Randomized trial of transfer factor treatment of human warts. *Clin Exp Immunol*. 1975;21: 520–4.
40. Ortiz A, Delgado O, Rojas Z. Transfer factor in the treatment of laryngeal papillomatosis. Apropos of 2 cases treated at the Caracas University Hospital. *An Otorrinolaringol Ibero Am*. 1981;8:289–94.
41. Flores SG, Gomez VJ, Orea SM, Lopez TJ, Serrano E, Rodriguez A, et al. Transfer factor as specific immunomodulator in the treatment of moderate-severe atopic dermatitis. *Rev Alerg Mex*. 2005;52:215–20.
42. Orozco TT, Solano MO, Sandoval GF, Vera JG, Parra SE. Inflammatory mediators in patients with atopic dermatitis after treatment with transfer factor. *Rev Alerg Mex*. 2004;51:151–4.
43. García AJ, Flores SG, Orea SM, Serrano E, Estrada PS. Lymphocyte apoptosis in atopic dermatitis treated with transfer factor. *Rev Alerg Mex*. 2003;50:3–7.
44. Sosa M, Flores SG, Estrada PS, Orea SM, Gómez VJ. Comparative treatment between thalidomide and transfer factor in severe atopic dermatitis. *Rev Alerg Mex*. 2001;48:56–64.
45. Cordero MA, Flores SG, Orea SM, Estrada PS, Serrano ME. Safety and efficacy of treatment for severe atopic dermatitis with cyclosporin A and transfer factor. *Rev Alerg Mex*. 1999;46:49–57.
46. Valdes SA, Fernandez OC, Gomez EH, Gillama NE, Lastra AG, Lopez SP. Atopic dermatitis. Treatment with transfer factor. A controlled clinical trial. *Rev Alerg*. 1991;38:158–62.
47. Navarro CD, Serrano ME, Orea M, Estrada PS, Teran OL, Gomez VJ, et al. Transfer factor in moderate and severe atopic dermatitis. *Rev Alerg Mex*. 1996;43:116–23.
48. Kesarwala HH, Prasad RV, Szep R, Oldman E, Lane S, Papageorgiou PS. Transfer factor therapy in hyperimmunoglobulinemia E syndrome. *Clin Exp Immunol*. 1979;36:465–72.
49. Valdes SA, Martin RO, Lastra AG. Treatment of extrinsic bronchial asthma with transfer factor. *Rev Alerg Mex*. 1993;40:124–31.
50. Salazar VR, Mejia OJ. Use of transfer factor in allergic bronchial asthma. *Rev Alerg*. 1993;40:42–5.
51. Zachariae H, Grunnet E, Ellegaard J, Thestrup-Pedersen K. IgE, T cells and transfer factor in mycosis fungoides. *Br Med J*. 1978;1:854.
52. Silvino G, Rubertelli M, Cristofolini M, Sagramoso Z, Pisciolli F, Dalri P. Treatment with transfer factor of herpes zoster varicella infection in Hodgkin's disease. *Haematologica*. 1978;63:56–60.
53. García-Calderón PA, Alomar A, García-Calderón JV, Vich JM, De Moragas JM. Therapy with transfer factor in a case of recidivating herpes with polymorphous erythema. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1977;5:361–6.
54. Escudero GR, Simon MA, Pino CE, Moreno IR. Treatment of candidiasis granuloma with "transfer factor". *Actas Dermosifiliogr*. 1976;67:589–98.
55. De Moragas VJ, Noguera TJ, García-Calderón P. Chronic mucocutaneous candidiasis. Transfer factor and iron metabolism. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 1974;2:183–92.
56. Faber WR, Leiker DL, Nengerman IM, Schellekens PT. A placebo controlled clinical trial of transfer factor in lepromatous leprosy. *V*. 1979;35:45–52.
57. Schut BJ, Dooren LJ, Uittenbogaart CH, Schellekens PT, Eijssvoogel VP. Cellular immunity in patients with the Wiskott-Aldrich syndrome before and after administration of transfer factor: a follow-up study. *Immunology*. 1979;36: 1–12.
58. Vicary FR, Chambers JD, Dhillon P. Double-blind trial of the use of transfer factor in the treatment of Crohn's disease. *Gut*. 1979;20:408–13.
59. Abramson A, Khan A, Tate GW, Martin RG, Hill NO. Immunocompetence and transfer factor therapy in uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1980;64:332–8.
60. Estrada P, Nagaya A, Serrano E, Rodríguez O, Santamaría V, Ondarza R, et al. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Int J Immunopharmacol*. 1998;20:521–35.