

Inmunomodulación de Biomodulina-T[®] y VA-MENGOC-BC[®] sobre subpoblaciones linfocitarias de adultos mayores

Immunomodulation of Biomodulina-T[®] and VA-MENGOC-BC[®] on lymphocyte subpopulations of older adults

Elizabeth Hernández Ramos^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1126-5314>

Vianed Marsán Suárez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5659-8214>

Imilla Casado Hernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-0432-7943>

¹Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia rchematologia@infomed.sld.cu

Recibido: 28/10/2021

Aceptado: 15/11/2021

Al Director:

El envejecimiento trae consigo cambios desfavorables para el sistema inmune, denominados inmunosenescencia.⁽¹⁾ El deterioro inmunológico progresivo promueve la morbilidad y mortalidad en los adultos mayores.⁽²⁾ La inmunosenescencia muestra cambios en la frecuencia, el fenotipo y la función de las células inmunitarias innatas y adaptativas, e incluso se manifiestan limitaciones en la respuesta inmune luego de la aplicación de vacunas.^(3,4) La inmunosenescencia per se es una diana importante a tener en cuenta en inmunoterapias para el adulto mayor. No obstante, la pandemia generada por el virus SARS-CoV2 proporcionó un impulso inmediato para su empleo, debido al riesgo que constituye la COVID-19 (del acrónimo inglés coronavirus disease 2019) para dicha población.^(5,6,7)

En el año 2020, un grupo de investigadores evaluó el efecto de la Biomodulina T[®] (BT) y el VA-MENGOC-BC[®] (V-BC) sobre subpoblaciones linfocitarias en adultos mayores, cuyo estudio original se encuentra disponible en el enlace Exp Gerontol 2021; (153):111497. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111497>.⁽⁸⁾

En dicho estudio se determinó la capacidad inmunomoduladora sinérgica de los fármacos BT y V-BC frente a las monoterapias, como parte de un ensayo clínico (Código de registro público: RPCEC00000315; fecha: 22/5/2020) realizado en 30 adultos cubanos mayores de 65 años aparentemente sanos. El estudio incluyó tres grupos de 10 sujetos por tratamiento: una combinación de ambos y las monoterapias. La identificación y evaluación de los linfocitos se desarrolló mediante citometría de flujo multiparamétrica.

El procesamiento de las muestras se inició con la incubación de 50µL de sangre total en tubos de 15mL por 20 min a temperatura ambiente y protegidos de la luz, con el siguiente panel de anticuerpos monoclonales conjugados con fluorocromos: anti-CD3PerCP/CD4FITC/CD45PE y CD3PerCP/CD8FITC/CD45PE para los linfocitos T, CD3PerCP/CD56PE/CD45FITC para las células T citotóxicas naturales (NKT) y las NK; por último, CD19PC5/CD45FITC para los linfocitos B. Posteriormente, se realizó el lisado de los hematíes con la solución Red Blood Cell Lysis Solution (10X) de Miltenyi Biotec[®] durante 10 min, a temperatura ambiente. Seguidamente, las células fueron lavadas dos veces con cloruro de sodio al 0,9 % y centrifugadas durante 10 min a 365 g. Las muestras se preservaron a 4°C luego de ser procesadas.

Para la lectura de las muestras se empleó un citómetro (Gallios[®] de Beckman Coulter[®], EEUU), con un mínimo de 50 000 eventos adquiridos. Los datos obtenidos fueron analizados con el programa informático Kalluza Analysis[®] versión 1.2 para Microsoft[®].

Los rangos de valores normales de las subpoblaciones estudiadas se obtuvieron de estudios anteriores realizados en la población adulta cubana.^(9,10)

A partir de este estudio se verificó que la aplicación combinada de V-BC y BT no genera los beneficios esperados, al menos no con los esquemas de tratamiento empleados. Sin embargo, dentro de los resultados se destaca la modulación de las subpoblaciones de linfocitos B y NKT en los adultos mayores tratados con BT. También se evidenció que los tratamientos de combinación y la monoterapia con V-BC no generaron inmunomodulación significativa en ninguna de las subpoblaciones estudiadas. El esquema de tratamiento empleado en la BT, resulta novedoso para esta formulación, y sugiere nuevas líneas de investigación en las que profundizar. Los resultados obtenidos en este estudio proponen el tratamiento con BT como estrategia prometedora para revertir la inmunosenescencia y restaurar la respuesta inmune en adultos mayores, lo cual disminuye en gran medida el riesgo de evolución a estado grave por la COVID-19.

El estudio también presentó ciertas limitaciones. La ausencia de significación estadística en los tratamientos combinados de ambos productos y en la monoterapia con V-BC, hace recomendar la realización de futuras investigaciones con estos tratamientos, pero empleando un tamaño muestral mayor. El estudio también estuvo limitado en cuanto al empleo de marcadores celulares, por lo que se recomienda ampliar el número de marcadores para profundizar en el comportamiento de otras subpoblaciones de linfocitos T y B, y otros componentes celulares del sistema inmune innato. Además, los estudios futuros deberían incluir esquemas de tratamientos donde se eleve el número de dosis para ambos fármacos, realizando un espaciamiento mayor entre cada dosis aplicada, para así poder apreciar mejor el efecto del número de dosis empleado sobre las subpoblaciones celulares.

Agradecimientos

Agradecemos la importante colaboración en el presente estudio de los doctores: Consuelo Macías Abraham, Arturo Chang Monteagudo, Yaneisy Duarte Pérez, Yenisey Triana Marrero, Rinaldo Puga Gómez, Dagmar García Rivera y Mary Carmen Reyes Zamora; y a las licenciadas Gabriela Díaz Domínguez y Ana María Simón Pita.

Referencias bibliográficas

1. Saavedra D, Fuertes SA, Suárez GM, González A, Lorenzo-Luaces P, García B, et al. Biomodulina T partially restores immunosenescent CD4 and CD8 T cell compartments in the elderly. *Exp Gerontol.* 2019;124:110633. [10.1016/j.exger.2019.110633](https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110633)
2. Larbi A, Fulop T. From "truly naïve" to "exhausted senescent" T cells: when markers predict functionality. *Cytometry A.* 2014;85(1):25-35. [10.1002/cyto.a.22351](https://doi.org/10.1002/cyto.a.22351)
3. Pera A, Campos C, López N, Hassouneh F, Alonso C, Tarazona R, et al. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas.* 2015;82(1):50-5. [10.1016/j.maturitas.2015.05.004](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.05.004)
4. Crooke SN, Ovsyannikova IG, Poland GA, Kennedy RB. Immunosenescence and human vaccine immune responses. *Immun Ageing.* 2019;16:25. DOI: [https://10.1186/s12979-019-0164-9](https://doi.org/10.1186/s12979-019-0164-9)
5. Khan S, Ali A, Shi H, Siddique R, Shabana, Nabi G, et al. COVID-19: Clinical aspects and therapeutics responses. *Saudi Pharm J.* 2020;28(8):1004-8. DOI: [https://10.1016/j.jsps.2020.06.022](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.06.022)
6. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363-74. DOI: [https://10.1038/s41577-020-0311-8](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8)
7. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science (New York, NY).* 2020;369(6508):eabc8511. DOI: [https://10.1126/science.abc8511](https://doi.org/10.1126/science.abc8511)
8. Ramos EH, Suárez VM, Hernández IC, Gómez RP, Rivera DG, Zamora MCR, et al. Effect of Biomodulina-T® and VA-MENGOC-BC® on lymphocyte subpopulations in older adults. *Exper Gerontol.* 2021;153:111497. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2021.111497>
9. Kokuina E, Breff-Fonseca MC, Villegas-Valverde CA, Mora-Díaz I. Normal Values of T, B and NK Lymphocyte Subpopulations in Peripheral Blood of Healthy Cuban Adults. *MEDICC Rev.* 2019;21(2-3):16-21. DOI: <https://doi.org/10.37757/MR2019.V21.N2-3.5>
10. Villegas-Valverde CA, Kokuina E, Breff-Fonseca MC. Estimating Normal Values of Rare T-Lymphocyte Populations in Peripheral Blood of Healthy Cuban Adults. *MEDICC Rev.* 2018;20(4):20-6 DOI: <https://doi.org/10.37757/MR2018.V20.N4.6>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Elizabeth Hernández Ramos: Revisión de literatura científica, diseño del estudio, ejecución de técnicas de laboratorio, análisis e interpretación de resultados, redacción del manuscrito y aprobación de la versión para publicar.

Vianed Marsán Suárez: Conceptualización y diseño de la investigación. Revisión crítica del manuscrito. Aprobación de la versión para publicar.

Imilla Casado Hernández: Ejecución de técnicas de laboratorio, análisis e interpretación de resultados. Aprobación de la versión para publicar.