

## **Individuos con ausencia de uno de los factores de complemento inducen respuesta del sistema inmune a través del Factor de transferencia (Hebertrans)**

*Individual with lost of one complements factor inducing answer of immune system interceding the transfer factor (Hebertrans)*

MS.c Yulietter Lorenzo García<sup>1</sup>, MS.c Pedro Julio Casañas Sosa<sup>1</sup>, Dr.C Rafael .A Joa Rodríguez<sup>1</sup>; MS.c Glendys Leal Sanabria<sup>2</sup>

Universidad Agraria de La Habana "Fructuoso Rodríguez Pérez".  
Autopista Nacional, carretera Tapaste, km 23 <sup>½</sup>, San José de Las Lajas, Mayabeque.

Autores para correspondencia: yulietler@unah.edu.cu

### **Resumen**

El factor de complemento está integrado por diferentes proteínas enzimáticas que al activarse inducen una respuesta celular y humoral, ello implica la defensa del organismo animal y humano ante diferentes antígenos(Ags) e inmunógenos lo que favorece la producción de memoria biológica o Anticuerpos(Acs). Más conocido como Inmunodeficiencia primaria la ausencia de una de estas proteínas u otras células del sistema inmune conlleva a que el organismo quedé totalmente expuesto a la injuria y colonización de numerosos microorganismos patógenos exógenos y oportunistas produciendo recidivas que requiere de la utilización casi continúa de diferentes antipiréticos y antimicrobianos, éstos últimos pueden crear cierta resistencia. El factor de transferencia (Hebertrans) creado por el Centro de Ingeniería y Biotecnología(CIGB), constituye una solución por generar rápida respuesta con la activación del Sistema Inmune Individual, donde se alcanza en breve tiempo una respuesta eficaz en humanos de cualquier edad. Palabras clave: Factor de complemento, microorganismos patógenos, Factor de transferencia (Hebertrans).

### **Abstract**

The complement factor is composed of different enzymatic proteins that when activated induce a cellular and humoral response, this implies the defense of the animal and human organism against different antigens (Ags) and immunogens, which favors the production of biological memory or Antibodies (Acs) . More commonly known as primary immunodeficiency, the absence of one of these proteins or other cells of the immune system leads to the organism being totally exposed to the injury and colonization of numerous exogenous and opportunistic pathogenic microorganisms, producing recurrences that require the almost continuous use of different antipyretics. and antimicrobials, the latter can create some resistance. The transfer factor (Hebertrans) created by the Center for Engineering and Biotechnology (CIGB), is a solution

for generating rapid response with the activation of the Individual Immune System, where an effective response in humans of any age is reached in a short time.

Keywords: Complement factor, pathogenic microorganisms, Transfer factor (Hebertrans).

Recibido: 15 de enero de 2019

Aprobado: 29 de abril de 2019

## Introducción

En las primeras y terceras etapas de vida, se desarrolla una inmunosupresión cuando el número de bacterias es exponencialmente elevado, o existen alteraciones en la producción de anticuerpos, complemento o neutrófilos, por lo que pueden presentarse infecciones bacterianas recurrentes (*Inmune Deficiency Foundation, 2013*). Ante determinados microorganismos primarios (virus como *Parainfluenza*, virus *Sincitial (VSR)*), bacterias (*Bordetella pertussis*, , *Streptococcus α Hemolítico* y *Straphylococcus spp*), Hongos que forman la flora normal de las vías respiratorias altas se activan los individuos padecen de recidivas continuas y están sujetos a la prescripción de tratamiento antimicrobiano durante periodos prolongados, sin percepción ni sospecha clínica de la ausencia en su organismo de uno de los factores de complemento.

Según Casañas (2013) el factor de complemento es un sistema biológico funcional que está integrado por 30 proteínas del suero, que interactúan entre sí de modo regulado formando una cascada enzimática, lo cual permite la amplificación de la respuesta humoral. La activación y fijación del complemento a microorganismos constituye un factor muy importante en el mecanismo efector del sistema inmune, facilitando la eliminación del antígeno y generando una respuesta inflamatoria, muerte y lisis del microorganismo o de la célula diana, opsonización del antígeno o de los inmunocomplejos y su solubilidad, representando sus funciones más importantes.

En este mecanismo según describe *Inmune Deficiency Foundation (2013)* algunas de las proteínas recubren los gérmenes facilitando la captura por parte de los neutrófilos, de igual manera algunas envían señales de comunicación para la atracción de los leucocitos polimorfonucleares (PMN's) al sitio de la infección. Estas proteínas pueden montarse en la superficie de los

## Introduction

In the first and third stages of life, immunosuppression develops when the number of bacteria is exponentially high, or there are alterations in the production of antibodies, complement or neutrophils, so recurrent bacterial infections may occur (*Immune Deficiency Foundation, 2013*). Faced with certain primary microorganisms (viruses such as *Parainfluenza*, *Syncytial virus (RSV)*), bacteria (*Bordetella pertussis*, *Streptococcus α Hemolytic* and *Straphylococcus spp*), Fungi that form the normal flora of the upper respiratory tract are activated, individuals suffer from continuous relapses and They are subject to the prescription of antimicrobial treatment for prolonged periods, without perception or clinical suspicion of the absence in their body of one of the complement factors.

According to Casañas (2013), the complement factor is a functional biological system that is composed of 30 serum proteins, which interact with each other in a regulated way, forming an enzymatic cascade, which allows the amplification of the humoral response. The activation and fixation of complement to microorganisms constitutes a very important factor in the effector mechanism of the immune system, facilitating the elimination of the antigen and generating an inflammatory response, death and lysis of the microorganism or the target cell, opsonization of the antigen or of the immune complexes and its solubility, representing its most important functions.

In this mechanism, as described by the *Immune Deficiency Foundation (2013)*, some of the proteins coat the germs, facilitating capture by neutrophils, in the same way, some send communication signals to attract polymorphonuclear leukocytes (PMN's) to the site of infection. . These proteins can mount on the surface of

microorganismos formando un complejo que puede perforar su pared y destruirlo (Gonsález, 2015).

El sistema inmune posee tres vías de activación: clásica, que conecta con el sistema inmune adaptativo por medio de su interacción con inmunocomplejos. La vía alternativa conecta con el sistema de inmunidad natural o inespecífica, interactuando directamente con el microorganismo. La vía de las lectinas es una especie de variante de la ruta clásica pero que se inicia sin anticuerpos, y por lo cual pertenece al sistema de inmunidad natural (innata).

Las inmunodeficiencias primarias son un grupo de enfermedades congénitas causadas por alteraciones cuantitativas, funcionales o ambas de distintos mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria, siendo éstos intrínsecos o inherentes a las células y proteínas de éste sistema. (*Immune Deficiency Foundation*, 2013) cita 185 inmunodeficiencias primarias, algunas comunes y otras más extrañas. Muchas afectan a un solo tipo celular o proteína del sistema inmune y otras pueden afectar a más de dos componentes de éste sistema.

Éste tipo de inmunodeficiencia puede diferir de varias maneras, pero tiene en común que todas son el resultado de un defecto en uno o más elementos o funciones del sistema inmune (células-T, células-B, células NK, neutrófilos, monocitos, anticuerpos, citocinas o el sistema de complemento). La prevalencia varía ampliamente entre los diferentes países y las regiones. Se estima que por cada una de cada 1200 a 2000 personas pueden padecer de esta enfermedad, esto se explica por el escaso conocimiento de las mismas, la falta de diagnóstico y registro epidemiológico (*Immunologiasite*, 2016). Son diagnosticados niños, adolescentes y adultos, existiendo terapias que resultan paliativas a la misma aumentando la calidad de vida.

Debido a que la función más importante del sistema inmune es la protección contra la infección, las personas con inmunodeficiencias primarias tienen una susceptibilidad aumentada a las infecciones. Esto puede incluir muchas infecciones, infecciones difíciles de curar, infecciones inusualmente severas, o infecciones con microorganismos poco frecuentes. Las infecciones se pueden localizar en cualquier parte del cuerpo. Los sitios comunes incluyen los senos paranasales (sinusitis), los bronquios (bronquitis), el pulmón

microorganisms, forming a complex that can pierce their wall and destroy it (Gonsález, 2015).

The immune system has three activation pathways: classical, which connects with the adaptive immune system through its interaction with immune complexes. The alternative pathway connects with the natural or nonspecific immunity system, interacting directly with the microorganism. The lectin pathway is a kind of variant of the classical pathway, but it starts without antibodies, and therefore belongs to the natural (innate) immunity system.

Primary immunodeficiencies are a group of congenital diseases caused by quantitative or functional alterations or both of different mechanisms involved in the immune response, those being intrinsic or inherent to the cells and proteins of this system. (*Immune Deficiency Foundation*, 2013) cites 185 primary immunodeficiencies, some common and some more bizarre. Many affect a single cell type or protein of the immune system and others can affect more than two components of this system.

This type of immunodeficiency can differ in several ways, but has in common that they are all the result of a defect in one or more elements or functions of the immune system (T-cells, B-cells, NK cells, neutrophils, monocytes, antibodies, cytokines or the complement system). The prevalence varies widely between different countries and regions. It is estimated that for each one in every 1200 to 2000 people can suffer from this disease, this is explained by the scarce knowledge of them, the lack of diagnosis and epidemiological record (*Immunologiasite*, 2016). Children, adolescents and adults are diagnosed, and there are therapies that are palliative to it, increasing the quality of life.

Because the most important function of the immune system is protection against infection, people with primary immunodeficiencies have an increased susceptibility to infections. This can include many infections, difficult-to-cure infections, unusually severe infections, or infections with rare microorganisms. Infections can be located anywhere in the body. Common sites include the sinuses (sinusitis), the bronchi (bronchitis), the lung (pneumonia), or the intestinal tract (infectious diarrhea) (*Immune Deficiency Foundation*, 2013). Various are the microbial entities involved in respiratory processes

(neumonía) o el tracto intestinal (diarrea infecciosa) (*Innune Deficiency Foundation, 2013*). Variadas son las entidades microbianas que intervienen en los procesos respiratorios cuando el hospedador carece de un sistema inmune eficaz. Hoy en día ha pasado a ser denominado por muchos investigadores del tema como microorganismos del Complejo Respiratorio.

Para Pringle (2014) el virus de *Parainfluenza* o virus paragripales pertenecen al género *Paramyxoviridae* (RNA) los que pueden producir infecciones repetidas. Son causantes de laringotraqueobronquitis en niños entre seis a 36 meses. Sus manifestaciones clínicas van desde tos, fiebre, ronquera y estridor. No existen vacunas contra los mismos (*Inmunization and Infectious disease, 2017*).

Por su parte el virus *Sincitial* (VSR) se encuentra dentro de los principales colonizadores de la mucosa respiratoria inferior en pacientes lactantes e inmunodeprimidos. Según Corzo y Valdés (2013) este microorganismo pertenece a la Familia *Paramyxoviridae*, Género *Pneumovirus* (RNA). Afecta a niños entre seis semanas hasta nueve meses de edad, siendo la bronquiolitis y la neumonía las principales manifestaciones clínicas. En la fase inicial existe rinorrea, acompañada de disminución del apetito, tos, fiebre y sibilancia.

Es muy contagioso y se transmite por contacto con secreciones respiratorias, principalmente por contaminación de las manos y la subsiguiente inoculación de la mucosa nasal y conjuntiva. Tiene una incubación de cuatro a cinco días y su excreción persiste hasta tres semanas. (Villanueva, 1994).

Entre los agentes secundarios pos infección viral se encuentran *Bordetella pertussis*, *Streptococcus α Hemolítico* y *Staphylococcus spp* los cuales son microorganismos oportunistas que agravan las lesiones y el cuadro respiratorio de los pacientes por lo que hay que aplicar tratamiento con antimicrobianos. De ahí la importancia de tener una buena defensa por parte del organismo.

Una vez realizado el diagnóstico confirmativo a través de pruebas serológicas de uno de los factores integrantes del sistema de complemento (inmunodeficiencia primaria), hoy en día no es considerado un problema como tal dada la existencia del Factor de transferencia (Hebertrans) producido por

when the host lacks an effective immune system. Today it has come to be called by many researchers on the subject as microorganisms of the Respiratory Complex. For Pringle (2014), the Parainfluenza virus or parainfluenza viruses belong to the genus Paramyxoviridae (RNA) which can cause repeated infections. They cause laryngotracheobronchitis in children between 6 and 36 months. Its clinical manifestations range from cough, fever, hoarseness and stridor. There are no vaccines against them (*Immunization and Infectious disease, 2017*).

For its part, the Syncytial virus (RSV) is among the main colonizers of the lower respiratory mucosa in lactating and immunosuppressed patients. According to Corzo and Valdés (2013) this microorganism belongs to the Family Paramyxoviridae, Genus Pneumovirus (RNA). It affects children between six weeks and nine months of age, with bronchiolitis and pneumonia being the main clinical manifestations. In the initial phase, there is rhinorrhea, accompanied by decreased appetite, cough, fever, and wheezing.

It is highly contagious and is transmitted by contact with respiratory secretions, mainly by contamination of the hands and the subsequent inoculation of the nasal and conjunctival mucosa. It has an incubation of four to five days and its excision persists up to three weeks (Villanueva, 1994).

Among the secondary agents after viral infection are *Bordetella pertussis*, *Streptococcus α Hemolytic* and *Staphylococcus spp*, which are opportunistic microorganisms that aggravate the lesions and the respiratory condition of the patients, for which it is necessary to apply treatment with antimicrobia agents. Hence the importance of having a good defense on the part of the organism.

Once the confirmatory diagnosis has been made through serological tests of one of the factors that make up the complement system (primary immunodeficiency), today it is not considered a problem as such given the existence of the Transfer Factor (Hebertrans) produced by the Center of Engineering and Biotechnology (CIGB) (Barcelona et al., 2001), which is administered to patients via the route (intramuscular and subcutaneous) (Cruz et al., 2004). This factor intervenes

el Centro de Ingeniería y de Biotecnología(CIGB) (Barcelona *et al.*, 2001), que se administra en los pacientes por vía (intramuscular y subcutánea) (Cruz *et al.*, 2004). Éste factor interviene en la respuesta celular y humoral induciendo secuenciación de las proteínas enzimáticas del factor de complemento, generando respuesta inmunológica específica (elevación de leucocitos, macrófagos) e inespecífica, elevando títulos de anticuerpos y estimulando la médula ósea.

### Conclusiones

La ausencia del sistema de complemento implica en animales y humanos inmunodeficiencias primarias, las que constituyen una enfermedad donde participan además otras células del sistema inmune.

El Factor de transferencia (Hebertrans) induce la respuesta favorable al sistema inmune en individuos inmunodeprimidos.

in the cellular and humoral response by inducing sequencing of the enzymatic proteins of the complement factor, generating specific immune responses (elevation of leukocytes, macrophages) and nonspecific, raising antibody titers and stimulating the bone marrow.

### Conclusions

The absence of the complement system implies primary immunodeficiencies in animals and humans, which constitute a disease where other cells of the immune system also participate.

Transfer factor (Hebertrans) induces a favorable response to the immune system in immunosuppressed individuals.

### Bibliografía / References

- Barcelona, S; Quintana, M; Ferrer, J; Brito, O; Porrero, F; Quintana, A; Fernández-Ortega, C; Ali, A; Mulet, J. 2001. Empleo de leucocitos de conejas para titular la actividad biológica del factor de transferencia mediante la técnica de IML. *Revista de Biotecnología Aplicada*. Vol 18. 15 p.
- Casañas, P.J. 2013. Sistema de complemento. *Agentes biológicos e inmunología veterinaria*. Segunda parte. Editorial Félix Varela. ISBN 978-759-07-1789-5. 120-150p.
- Corzo, Mylene; Valdés, Odalys. 2013. Virus sincitial humano: una panorámica. *Revista CENIC. Ciencias biológicas*. Vol 44 (2). Disponible: <https://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/articulos/el-virus-sincitial-respiratorio-humano-una-panor%C3%A1mica>. Consulta: 2 de abril de 2019.
- Cruz, María Aida; Rodríguez, Blanca Nieves; Furones, J.A; Pérez, E; Morris, A; Huete, Santos. 2004. Evolución clínica en pacientes tratados con factor de transferencia. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. Vol 20 No3. Versión impresa ISSN 0864- 0289. Versión online ISSN 1561- 2996. Disponible : [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892004000300006](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000300006). Consulta: 2 de abril de 2019.
- González, V. 2015. Alteraciones radiográficas en niños con inmunodeficiencias primarias. Disponible: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=84d86d38-1e37-447b-aa82-485e7cdd0690%40sessionmgr111&vid=3&hid=102>. Consulta: 29 de abril de 2019.
- Immunization and Infectious disease. 2017. An Informed Parent's Guide (Copyright © 2006 American Academy of Pediatrics. Healthy children org. Disponible: <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/chest-lungs/Paginas/Parainfluenza-Viral-Infections.aspx>. Consulta: 2 de abril de 2019.
- Immune Deficiency Foundation. 2013. Manual para familiares y pacientes con inmunodeficiencias primarias. Quinta edición. Editorial Baltimore. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo2/CAP11.pdf>. Consulta: 29 de abril de 2019. 1-271 pp.
- Inmunologiasite. 2016. Inmunodeficiencias primarias y secundarias. Disponible: <https://inmunologiasite.wordpress.com/2016/05/29/inmunodeficiencias-primarias-y-secundarias/>. Consulta 29 de abril de 2019.

- Pringle, C. 2014. Infecciones por los virus *parainfluenza* (paragripales). Manual MSD. Disponible:<https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/virus-respiratorios/infecciones-por-los-virus-parainfluenza-paragripales>.Consulta:2 de abril de 2019.
- Villanueva,N; Navarro,J;Mendez,E; Garcia-Albert, I. 1994. Identification of protein kinase involved in the phosphorylation of the C-terminal region of human respiratory syncytial virus P protein. J Gen Virol. 1994 ;75(3):555-65 pp.
- Bordetellapertussis.<http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas%20de%20agentes%20biologicos/Fichas/Bacterias/Bordetella%20pertussis.pdf>