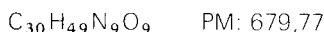
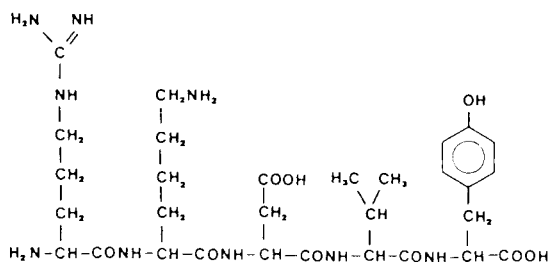


TIMOPENTINA



N-[N-[N-(N²-L-Arginil-L-lisil)-L- α -aspartil]-L-valil]-L-tirosina

Arginil-lisil-aspartil-valil-tirosina

Arg-Lis-Asp-Val-Tir

Timopoyetina pentapéptido

ORF - 15244

TP-5

ANTECEDENTES

Especiales influjos hormonales, algunos derivados del timo, condicionan la diferenciación de ciertas células de la línea básica fundamental de la médula ósea.

Los linfocitos "T", que derivan del linfoblasto, son células que ante el influjo de la Timopoyetina (hormona producida por las células epiteliales del timo) modifican la constitución proteica de la membrana celular y desencadenan la aparición de grupos antigénicos especiales, diferenciándose así de los otros linfocitos. Este hecho ha despertado gran interés por aislar factores del timo que puedan influenciar la actividad de los linfocitos "T".¹

Memoremos la estructura y funciones típicas, a fin de una mejor comprensión de la droga en examen. El timo constituye una estructura epitelial y linfoide, importante durante la niñez. Su tamaño relativo es mayor en el momento del nacimiento, que es cuando pesa alrededor de 13 g, siendo ma-

yor su tamaño absoluto en la pubertad, momento de la vida en que el peso —término medio— es de alrededor de 30 g. Durante la adultez sufre una atrofia, siendo reemplazado por tejido graso. Sus elementos epiteliales provienen de la tercera hendidura branquial y las estructuras linfoides se desarrollan posteriormente en la vida fetal. Las células epiteliales constituyen cúmulos concéntricos, que se conocen con el nombre de corpúsculos de Hassall.

La hormona Timopoyetina es producida por estas células. Es un polipéptido detectado por primera vez en modelos experimentales de miastenia gravis y anomalías asociadas con enfermedades neuromusculares. La secuencia peptídica completa, formada por 49 aminoácidos, fue determinada por Goldstein *et al.*²⁻⁴. Para manifestar actividad biológica no requiere de la secuencia completa en todos sus aminoácidos. El pentapéptido Arg-Lis-Asp-Val-Tir, correspondiente a los residuos 32-36 de la

Timopoyetina, mostró las propiedades biológicas de ésta tanto *in vitro* como *in vivo*⁵⁻⁷. El hecho de mantenerse la actividad timopoyética por el pentapéptido de Timopoyetina (TP-5) hace presuponer que asuma una conformación similar a la del lugar activo de la hormona⁸⁻¹⁰.

ACCION

Estudios in vitro

La actividad biológica de la Timopoyetina 32-36 se estudió *in vitro* como hormona de actividad inductora en la diferenciación temprana de las células T y como inhibidor en la diferenciación de las células B, así como para afectar las células T periféricas¹¹⁻¹⁴.

Estudios in vivo

Estos estudios mostraron el efecto de la Timopoyetina 32-36 y de la ubiquitina en la inmunopatología espontánea sobre ratones New Zeland tratados con 1-10 µg/día. Quedó evidenciado así que la Timopoyetina 32-36 es eficaz en la potenciación del sistema supresor para la autoreactivación eritrocitaria en ratones C3H y en el aceleramiento de la pérdida de autoanticuerpos eritrocitarios desarrollados en esos animales tras inyecciones de eritrocitos de rata¹⁵⁻¹⁸.

La administración por vía inyectable de Timopoyetina 32-36 durante cuatro semanas reduce el título de anticuerpos de Coombs y de anticuerpos timocitotóxicos en ratones New Zeland y aumenta las células esplénicas Thy 1.¹⁹⁻²⁰

FARMACOCINETICA

El tiempo medio aparente en humanos es de 30 segundos; su descomposición tan acelerada se debe a la acción de proteasas plasmáticas.

La Timopoyetina parece especialmente

susceptible a enzimas que degradan los enlaces peptídicos adyacentes a la Arg y Lis; en el enlace Val-Tir la ruptura es más lenta.²¹⁻²³

La Timopoyetina 32-36 es biológicamente más activa cuando se administra por vía i.v. que cuando se inyecta en forma s.c.²⁶

EVALUACION CLINICA

Inmunodeficiencias primarias

Estudios clínicos han evaluado la eficacia del tratamiento con TP-5 en pacientes con inmunodeficiencias primarias. El tratamiento generalmente se inicia con 0,5 mg/kg/día durante 2 semanas y posteriormente se continúa 3 veces por semana con 0,5 mg/kg/día durante 10 semanas. La mejoría clínica e inmunológica se describió en enfermos con síndrome de DiGeorge y en otros con deficiencia primaria de células T. La tolerancia se consideró buena, excepto en pacientes con síndrome hiper-IgE²³.

Alteraciones inmunológicas asociadas con el envejecimiento

En personas mayores cuyos linfocitos presentaban una respuesta disminuida a la estimulación con concanavalina A se llevó a cabo un estudio doblemente ciego dirigido a investigar el efecto de TP-5 sobre las células que forman rosetas E. Las conclusiones demostraron que la administración i.m. de TP-5 en personas de edad avanzada puede proteger contra alteraciones inmunológicas asociadas con el envejecimiento; por otra parte también se llegó a similares conclusiones mediante experiencias efectuadas sobre animales.²⁰

Dermatitis atópica

En pacientes con dermatitis atópica está disminuido el número relativo y absoluto de células T con marcadores Fc IgG y T8.

Mediante un tratamiento de 50 mg de TP-5, 3 veces a la semana y durante 6 semanas, se puede normalizar esa deficiencia. Los niveles séricos de IgE no se modifican y los linfocitos de estos pacientes no muestran producción espontánea al ser cultivados con IgE.

Otros estudios clínicos comunican que pacientes jóvenes (menores de 34 años) respondieron al tratamiento con TP-5 con una mejoría de las lesiones mucho más evidente que en enfermos mayores de 34 años, en estos grupos tampoco se vieron alterados significativamente los niveles de IgE.²²

Artritis reumatoidea

Estudios de farmacología clínica confirmaron la actividad inmunoreguladora y la buena tolerancia de TP-5 y sugirieron que la aplicación clínica del mismo podría ser un nuevo avance en el tratamiento de la artritis reumatoidea²⁴.

Para estos ensayos se tiene en cuenta el incremento en células formadoras de rosetas E después del tratamiento con TP-5 i.v.; la respuesta *in vivo* es dependiente de la dosis.

Sarcoidosis cutánea

Varios grupos han evaluado la Timopentina en la sarcoidosis cutánea. En algunas semanas desaparece el eritema nudoso y la adenopatía hiliar mejora o desaparece lentamente, lo que permite evaluar la TP-5 como una droga prometedora para esta afección²⁵.

INDICACIONES

Inmunodeficiencias primarias (con ausencia del timo o desarrollo incompleto del mismo)

En la extirpación quirúrgica del timo o lesiones por terapias con radiación.

Síndrome de Di George (asociación de hipoplasia del timo en neonatos con tetania

hipocalcémica paratiropiva, relacionada con la formación de estos órganos durante la sexta semana de gestación a partir de las bolsas faríngeas tercera y cuarta).²⁶

Síndrome de Nazaloff (inmunodeficiencias severas combinadas).

Deficiencias en células T.

Inmunodeficiencias secundarias

SIDA, hepatitis infecciosa, infección por herpes simple y como terapia adyuvante en vacunados con baja respuesta.

Reacciones adversas

Leucocitopenia (durante su administración debe realizarse conteo periódico de leucocitos y si se detecta granulocitopenia debe interrumpirse el tratamiento).

Reacciones alérgicas momentáneas (edema periorbital, eritema intermitente, erupción ligera, picazón) se han observado en ocasiones en el sitio de aplicación.

Interacciones

Los fármacos que inhiben o estimulan los linfocitos no deben utilizarse junto con Timopentina.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al TP-5 o a alguno de sus ingredientes.

Precauciones

El medicamento no debe utilizarse durante el embarazo. Es preciso usar con precaución en pacientes con síndrome de hiper-IgE.

Administración

Vía intramuscular, subcutánea o intravenosa.

Dosificación

1. Inmunodeficiencias primarias:
Se inicia con 0,5-1 mg/kg/día i.m. ó s.c. durante dos semanas, manteniendo luego la administración 2-3 veces a la semana.
2. Inmunodeficiencias secundarias:
50 s.c., 3 veces a la semana, durante 3 a 6 semanas.

3. Enfermedades autoinmunitarias:
50 mg i.v. en 10 de solución fisiológica suministrada, 1 ml/minuto.

Nombres registrados

- Sintomodulina (Italfármaco, Italia).
Timunox (Cilaq, Italia).

ELOY L. MANDRILE
GRACIELA BONGIORNO de PFIRTER

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Komuro, K. y E.A. Boyse (1973) *Lancet* I 1973: 740-2
2. Basch, R.S. y G. Goldstein (1974) *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 71: 1974-6
3. Goldstein, G. (1974) *Nature* 247: 11-2
4. Goldstein, G., M. Scheid, U. Hammerling, E.A. Boyse, D.H. Schlesinger y H.D. Niall (1975) *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 72: 11-3
5. Komuro, K., G. Goldstein y E.A. Boyse (1975) *J. Immunol.* 115: 195-7
6. Basch, R.A. y G. Goldstein (1975) *Cell. Immunol.* 20: 218-20
7. Storrie, B., G. Goldstein, E.A. Boyse y U. Hammerling (1976) *J. Immunol.* 116: 1358-60
8. Brand, A., D.G. Gilmour y G. Goldstein (1976) *Science* 193: 319-20
9. Silverstone, A.E., H. Cantor, G. Goldstein y D. Baltimore (1976) *J. Exp. Med.* 144: 543-4
10. Hammerling, U., A.F. Chin, J. Abbot, G. Goldstein, M. Sonenberg y M.K. Hoffman (1976) *Eur. J. Immunol.* 6: 868-70
11. Twomey, J.J., G. Goldstein, V.M. Lewis, P.M. Bealmeary y R.A. Good (1977) *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* 74: 2541-3
12. Brand, A., D.G. Gilmour y G. Goldstein (1977) *Nature* 269: 597-8
13. Van Wauwe, J. y G. Van Nijen (1977) *Clin. Exp. Immunol.* 30: 465-7
14. Carnaud, C., J. Charrière y J.F. Bach (1977) *Cell. Immunol.* 28: 274-5
15. Lewis, V.M., J.J. Twomey, P. Bealmeary, G. Goldstein y R.A. Good (1977) *J. Clin. Endocrinol.* 47: 145-8
16. Bliznakov, E.G., Y. Wan, D. Chand y K. Folkers (1978) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 80: 631
17. Scheid, M.P., G. Goldstein y E.A. Boyse (1978) *J. Exp. Med.* 147: 1727-43
18. Haran-Ghera, N., N. Rubio, F. Leef y G. Goldstein (1978) *Cell. Immunol.* 37: 308-10
19. Basch, R.S., J.L. Kadish y G. Goldstein (1978) *J. Exp. Med.* 147: 1843-50
20. Weksler, M.E., J.B. Innes y G. Goldstein (1978) *J. Exp. Med.* 148: 996-8
21. Gershwin, M.E., W. Kruse y G. Goldstein (1979) *J. Rheumatol.* 6: 610-20
22. Goldstein, G., M.P. Scheid, E.A. Boyse, D.H. Schlesinger y J. Van Wauwe (1979) *Science* 204: 1309-10
23. Lau, C.Y., J.A. Freestone y G. Goldstein (1980) *J. Immunol.* 125: 1634-8
24. Abiko, T., I. Onodera y H. Sekino (1981) *Chem. Pharm. Bull.* 29: 2322-9
25. Lau, C.Y., E.Y. Wang y G. Goldstein (1982) *Cell Immunol.* 66: 217-32
26. Duchateau, J., G. Delespessier y K. Bolla (1983) 4: 213-4