Alimentación complementaria para reforzar el sistema inmunitario de perros y gatos.

PALABRAS CLAVE > Sistema inmune > iIMPROMUNE > Nucleoforce > AHCC > nucleótidos

MVZ Edgar López Carrasco
Gerente de División Animales de Compañía en Bimeda México

Introducción

IMPROMUNE® es un alimento complementario recomendado en perros y gatos para reforzar el sistema inmunitario y favorecer tanto la respuesta innata como la adaptativa. El producto está compuesto por Nucleoforce® y AHCC®, los cuales tienen un de efecto sinérgico sobre la respuesta inmunológica (Bioiberica®, 2022).

Bimeda®

Léalo en web

Nucleoforce®

Los nucleótidos son compuestos biológicos de bajo peso molecular que desempeñan funciones importantes en la mayoría de los procesos biológicos que pueden presentarse como nucleobases de subunidades o como ácidos nucleicos poliméricos (Figura 1).

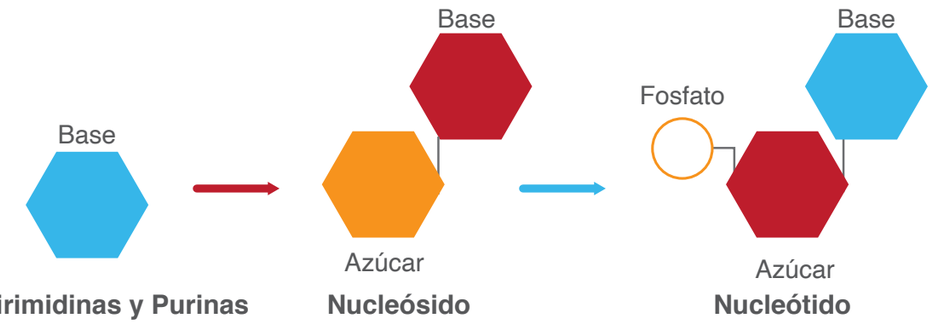


Figura 1. Estructura básica de un nucleótido

Los nucleótidos de purina y pirimidina son vitales en procesos estructurales, metabólicos, energéticos, regulatorios, esenciales para la proliferación celular y en procesos de reparación (Figura 2). La síntesis endógena de estos nucleótidos no es suficiente para satisfacer las necesidades de un organismo, por lo que se necesita un suministro exógeno adicional para garantizar su disponibilidad, especialmente en caso de alta demanda fisiológica y diferentes condiciones estresantes como lesiones o infecciones (Whitehead *et al*., 2006; Mashtoub *et al*., 2015).

Los nucleótidos no se consideran esenciales para mamíferos porque se sintetizan a partir de aminoácidos y glucosa, por lo que podrían convertirse en nutrientes esenciales para tejidos con alta tasa de replicación como la mucosa intestinal, medula ósea, células hematopoyéticas y linfocitos, a través de la ingesta de la suplementación dietética con nucleótidos (Romano *et al*., 2007).

Se ha informado que los nucleótidos dietéticos Nucleoforce® tienen un papel beneficioso en el crecimiento, aumentando la inmunidad y la resistencia a enfermedades en diferentes especies (Cuadro 1) (Yassen *et al*., 2020).

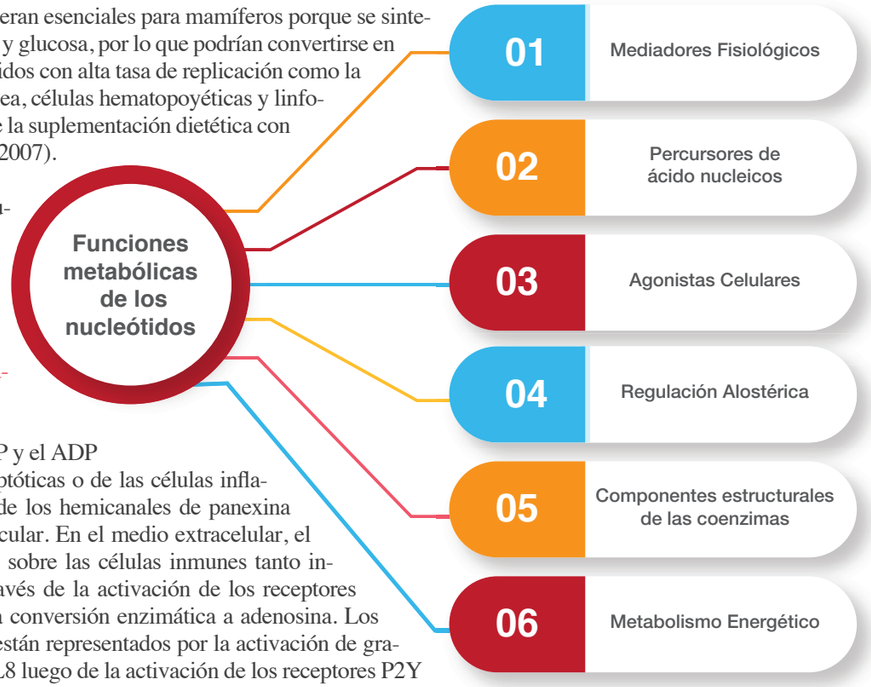


Figura 2. Funciones metabólicas de los nucleótidos (Hess y Greenberg, 2012).

Los nucleótidos como el ATP y el ADP se liberan de las células apoptóticas o de las células inflamatorias activadas a través de los hemicanales de panexina y conexina o exocitosis vesicular. En el medio extracelular, el ATP tiene un efecto directo sobre las células inmunes tanto innatas como adaptativas a través de la activación de los receptores P2X y P2Y, o después de la conversión enzimática a adenosina. Los ejemplos de esas funciones están representados por la activación de granulocitos y la secreción de IL8 luego de la activación de los receptores P2Y por ATP y la secreción de IL1 por monocitos y células dendríticas luego de la activación concomitante de P2X7 por la unión de ATP y TLR4 de LPS bacteriano. El ATP extracelular promueve la activación de los linfocitos T al unirse a los receptores P2X7, una vía modulada por las células T reguladoras a través de la degradación del ATP a adenosina por las ectoenzimas expresadas por esas células ▸▸

Efecto protector de las células intestinales contra el aumento de la permeabilidad de la membrana causado por *Escherichia coli* entero-toxigénica (Figura 4).

Títulos de anticuerpos elevados contra el parvovirus canino, 14 días después de la vacunación, niveles más altos de inmuno-globulina inespecífica y mejor prueba de células mononucleares de sangre periférica en cachorros al destete.

Estabilización de la leucopenia y la neutro-penia asociadas con la quimioterapia en caninos, aumento de los niveles de IgA e IgM y expansión de los linfocitos CD3 y CD4.

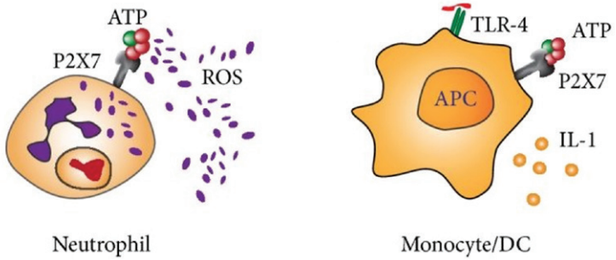
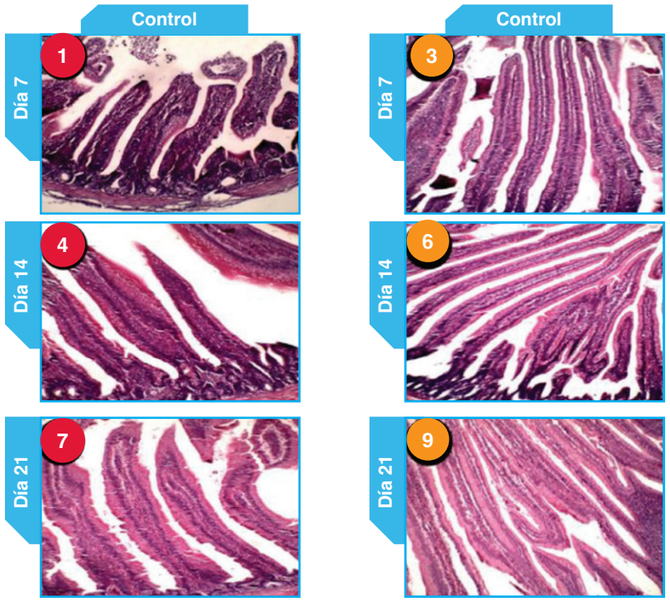


Figura 3. Regulación de las células inmunes por purinas extracelulares (Walker *et al*., 2014).



Cuadro 1. Reporte de estudios acerca de la efectividad de la administración oral de Nucleoforce® (Segarra, 2021).

Figura 4. Longitud de las vellosidades intestinales en animales alimentados con una dieta que contiene control negativo [1, 4, 7] y Nucleoforce® [3, 6, 9] en los días 7, 14 y 21 (H&E, X100) (Khedr *et al*., 2020).

(Figura 3). En los linfocitos B, la producción de adenosina por parte de las ectoenzimas expresadas por subconjuntos de células B promueve la re-combinación de cambio de clase y la diferenciación en células secretoras de inmunoglobulina IgG e IgA (Walker *et al*., 2014).

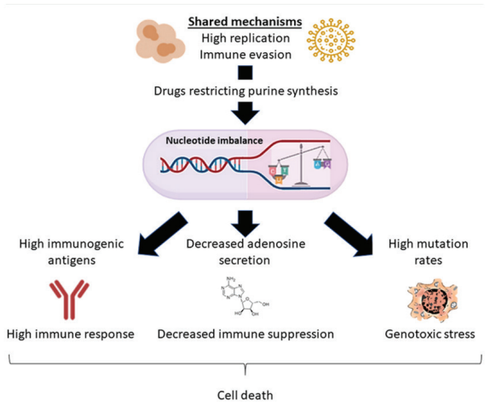


Figura 5. La modulación del metabolismo de los nucleótidos en la respuesta inmune. La inducción de una proporción alta de pirimidina a purina puede promover la respuesta inmunológica contra el cáncer y las células infectadas por virus al inducir estrés genotóxico, disminuir la supresión inmunitaria y aumentar la inmunogenicidad de los antígenos, todo lo cual contribuye a la muerte de células cancerosas e infectadas por virus (Ariav *et al*., 2021).

Bimeda.mx

ImPROmune®

TU PRODUCTO DE REFERENCIA PARA EL
SISTEMA INMUNE
DE FÁCIL ADMINISTRACIÓN

IMPROMUNE® contribuye al correcto desarrollo del sistema INMUNITARIO ya que actúa de forma SINÉRGICA:
- Tanto en la respuesta innata como en la adaptativa.
- Tanto en la respuesta celular como en la humoral.

IMPROMUNE® aporta los ingredientes esenciales que contribuyen al correcto desarrollo del sistema inmunitario en diversas situaciones:
- Infecciones.
- Inmunosupresión adquirida.
- Stress
- Hipoproteinemias de tipo hepático, renal, digestivas o hemorrágica

Combinación ÚNICA:
- Perfil específico de nucleótidos.
- Fórmula patentada, efecto sinérgico: Nucleótidos + AHCC
- Excelente perfil de seguridad.

Presentaciones palatables

Bioiberica

Distribuidor exclusivo
CONTÁCTANOS
Uso exclusivo del Médico Veterinario
mx-sales@bimeda.com
Bimeda®

AHCC®

AHCC es una mezcla de polisacáridos, aminoácidos y lípidos, se deriva del micelio de los hongos Basidiomycetes: Shintake *(Lentinus edodes)* y Shimeji *(Lyophyllum shimeji)* (Figura 6) (Daddaoua *et al*., 2013). Aproximadament el 74% de AHCC está compuesto por oligosacáridos, de los cuales el 20% es alfa-1,4-tipo glucano. Otros constituyentes conocidos incluyen betaglucanos, hemicelulosa activada, glicoproteínas, amino ácidos, lípidos y minerales, también se sabe que contiene arginina, ácido glutámico, leucina, cobre, magnesio, fósforo, potasio, selenio, ácido fólico, colina, niacina, ácido pantoténico, adenosina y otros compuestos hidrófilos de bajo peso molecular (Tanaka *et al*., 2012).

Se ha informado que AHCC puede aumentar las respuestas de las células Th1 y ejercer efectos inmunomoduladores sobre el epitelio intestinal y macrófagos, probablemente a lo largo de la regulación de la señalización de TLR2 y TLR4, por lo que ha sido usado como un suplemento alimenticio para estimular el sistema inmunológico (Dea-Ayuela *et al*., 2020).

Se han realizado varios estudios en donde se ha demostrado la eficiencia de AHCC sobre el sistema inmunológico y su respuesta contra diversos patógenos (Cuadro 2), tal es el caso de agentes infecciosos como influenza, *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (Ritz, 2008). También se ha reportado el efecto antiinflamatorio intestinal y en pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con cáncer (Shah *et al*., 2011).

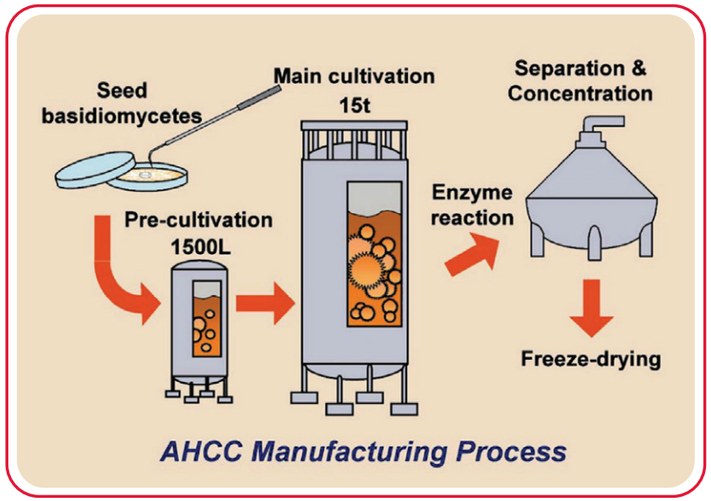


Figura 6. Proceso de fabricación de AHCC. El Basidoimysete se precultiva en tanques de almacenamiento, después de la semilla cultiva en cajas de petri, y luego se cultiva en un tanque de almacenamiento principal durante 45 días. Después de la fermentación, se produce AHCC, en un procedimiento que implica una reacción enzimática, estéril, de concentración y liofilización (Hirose *et al.*, 2007).

AHCC/Interacciones medicamentosas
Agente ansiolítico
Antibiótico
Anticoagulantes y antiplaquetarios
Agentes contra el cáncer
Antiinflamatorios
Antifungales
Antineoplásicos
Antiprotozoarios
Antivirales
Agentes gastrointestinales
Agentes dermatológicos
Agentes respiratorios
Inmunosupresores
Medicamentos para la osteoporosis

Cuadro 2. Función de AHCC e interacciones medicamentosas (Ulbricht *et al*., 2013).

AHCC mejora la respuesta inmune por múltiples mecanismos, como el aumento de macrófagos, células natural killer, proliferación celular y una mayor producción de varias citoquinas por macrófagos y T linfocitos (interferón-c (IFN-c), interleucina (IL)-8, IL-1b, factor de necrosis tumoral (TNF-a, IL-2 e IL-12) (Yin *et al*., 2010).

La inmunidad de la mucosa intestinal está modulada por la liberación de citoquinas de las células epiteliales intestinales. La expresión génica de células epiteliales intestinales es una clave importante en el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal, ya que su estimulación es importante para la producción de defensinas, lo que sugiere un posible papel en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Por otra parte, la colonización de bacterias en la mucosa intestinal es regulada en gran medida por patrones moleculares asociados a patógenos, como los receptores tipo Toll (Daddaoua *et al*., 2013).

Efecto de AHCC® y Nucleoforce®

La actividad inmunomoduladora de ambos productos podría potencialmente traducirse y aplicarse a muchos beneficios en la salud animal. Varios estudios de investigación proporcionan evidencia científica que respalda los efectos del producto (Cuadro 3), que es altamente sostenible ya que se puede obtener a través de un proceso de fermentación siguiendo un enfoque de bioeconomía.

Eficacia clínica de nucleótidos y AHCC combinados con miltefosina en un gato con leishmaniosis, que había desarrollado efectos secundarios tras el tratamiento con alopurinol, así como efectos secundarios al tratamiento con MGA.	En perros clínicamente sanos infectados con *L. infantum*, reducción significativa en la serología y la tasa de progresión de la enfermedad después de 1 año (Figura 7).	En perros con leishmaniosis clínica que reciben un curso inicial de MGA, superioridad clínica vs alopurinol después de 6 meses, sin producir xantinuria.	Mejoría clínica en dos casos de demodicosis canina sin respuesta a ivermectina.

Cuadro 3. Reporte de estudios acerca de la efectividad de la administración oral de Nucleoforce® y AHCC® (Segarra, 2021).

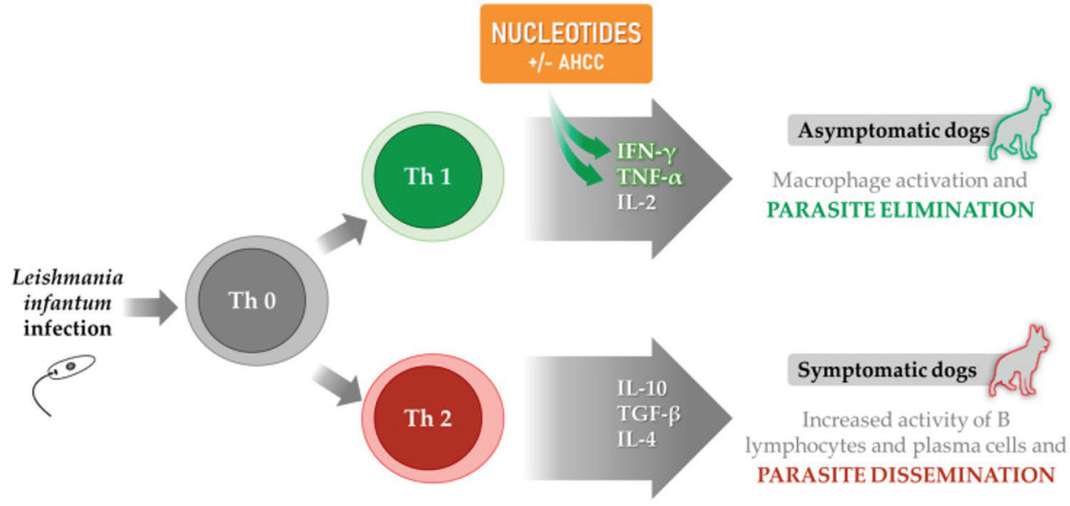


Figura 7. Mejora de la respuesta inmunitaria Th1 eficaz mediada por nucleótidos, con y sin AHCC, al aumentar la liberación de IFN-α y TNF-α. Adaptado de (Segarra *et al*., 2021).

El empleo de nucleótidos y AHCC muestra varias ventajas desde el punto de vista inmunológico debido a todas los usos y funciones en las que puede ser administrado.

Bibliografía

1. Ariav, Y., Ch'ng, J.H., Christofk, H., Ron-Harel, N., Erez, A. 2021. Targeting nucleotide metabolism as the nexus of viral infections, cancer, and the immune response. Science Advances. 7(21):eabg6165.

2. Daddaoua, A., Martínez-Plata, E., Ortega-González, M., Ocón, B., Aranda, C., Zarzuelo, A. 2013. The nutritional supplement Active Hexose Correlated Compound (AHCC) has direct immunomodulatory actions on intestinal epithelial cells and macrophages involving TLR/MyD88 and NF-jB/MAPK activation. Food Chemistry 136:1288-1295.

3. Dea-Ayuela, M.A., Segarra, S., Serrano, D.R., Bolás-Fernández, F. 2020. Nucleotides and AHCC Enhance Th1 Responses In Vitro in Leishmania-Stimulated/Infected Murine Cells. Molecules. 25:3918.

4. Hess, J.R., Greenberg, N.A. 2012. The Role of Nucleotides in the Immune and Gastrointestinal Systems: Potential Clinical Applications. Nutrition in Clinical Practice. 27(2):281-294.

5. Hirose, A., Sato, E., Fujii, H., Sun, B., Nishioka, H., Aruoma, O.I. 2007. The influence of active hexose correlated compound (AHCC) on cisplatin-evoked chemotherapeutic and side effects in tumor-bearing mice. Toxicol Appl Pharmacol. 222(2):152-8.

6. Khedr, N.E., Ahmed, T.E., Nagiub, S. 2020. Effect of dietary nucleotide supplementation on broiler intestinal villi length. Benha Veterinary Medical Journal. 39(2020):127-131.

7. Mashtoub, S., Feo, B., Whittaker, A.L., Lymn, K.A., Martínez-Puig, D., Howarth, G.S. 2015. Oral Nucleotides Only Minimally Improve 5-Fluorouracil-Induced Mucositis in Rats. 67(6):994-1000.

8. Ritz, B.W. 2008. Supplementation with active hexose correlated compound increases survival following infectious challenge in mice. Nutrition Reviews. 66(9):526-531.

9. Romano, V., Martinez-Puig, D., Torre, C., Iraculis, N., Vilaseca, L., Chetrit, C. 2007. Dietary nucleotides improve the immune status of puppies at weaning. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 91:158-162.

10. Segarra, S., Miró, G., Montoya, A., Pardo-Marín, L., Boqué, N., Ferrer, L. 2017. Randomized, allopurinol-controlled trial of the effects of dietary nucleotides and active hexose correlated compound in the treatment of canine leishmaniosis. Vet. Parasitol. 239:50-56.

11. Segarra, S. 2021. Nutritional Modulation of the Immune Response Mediated by Nucleotides in Canine Leishmaniosis. Microorganisms. 9(12):2601.

12. Shah, S.K., Walker, P.A., Moore-Olufemi, S.D., Sundaresan, A., Kulkarni, A.D., Andrassy, R.J. 2011. An evidence-based review of a Lentinula edodes mushroom extract as complementary therapy in the surgical oncology patient. JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. 35(4):449-45.

13. Tanaka, Y., Ohashi, S., Sato, K., Miki, H., Oishi, M., Tokuhara, K. 2012. Adenosine, a Hepato-protective compound in AHCC. Presented at the 20th International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (ICNIM).

14. Ulbricht, C., Brigham, A., Bryan, J. K., Catapang, M., Chowdary, D., Costa, D. 2013. An Evidence-Based Systematic Review of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) by the Natural Standard Research Collaboration. Journal of Dietary Supplements. 10(3):264-308.

15. Walker, M.A., Volpi, S., Sims, K., Walter, J.E. 2014. Powering the Immune System: Mitochondria in Immune Function and Deficiency. Journal of Immunology Research. 2014(2):164309.

16. Whitehead, J., Wadsworth, S., Carr, I. 2006. The power of purified nucleotides, Aquac Health Int. 4:14-6.

17. Yaseen, M.S., Abdelaziz, M., Abdel-Moneam, D., Abd-Elhay, E., Wassif, I.M., Moustafa, M. 2020. Efficacy of Dietary Nucleotides (Nucleoforce™)on growth, haemato-immunological response and disease resistance in Pangasianodon hypophthalmus fish (Sauvage, 1878) in Egypt. Egyptian Journal of Aquatic Biology & Fisheries. 24(6):405-424.