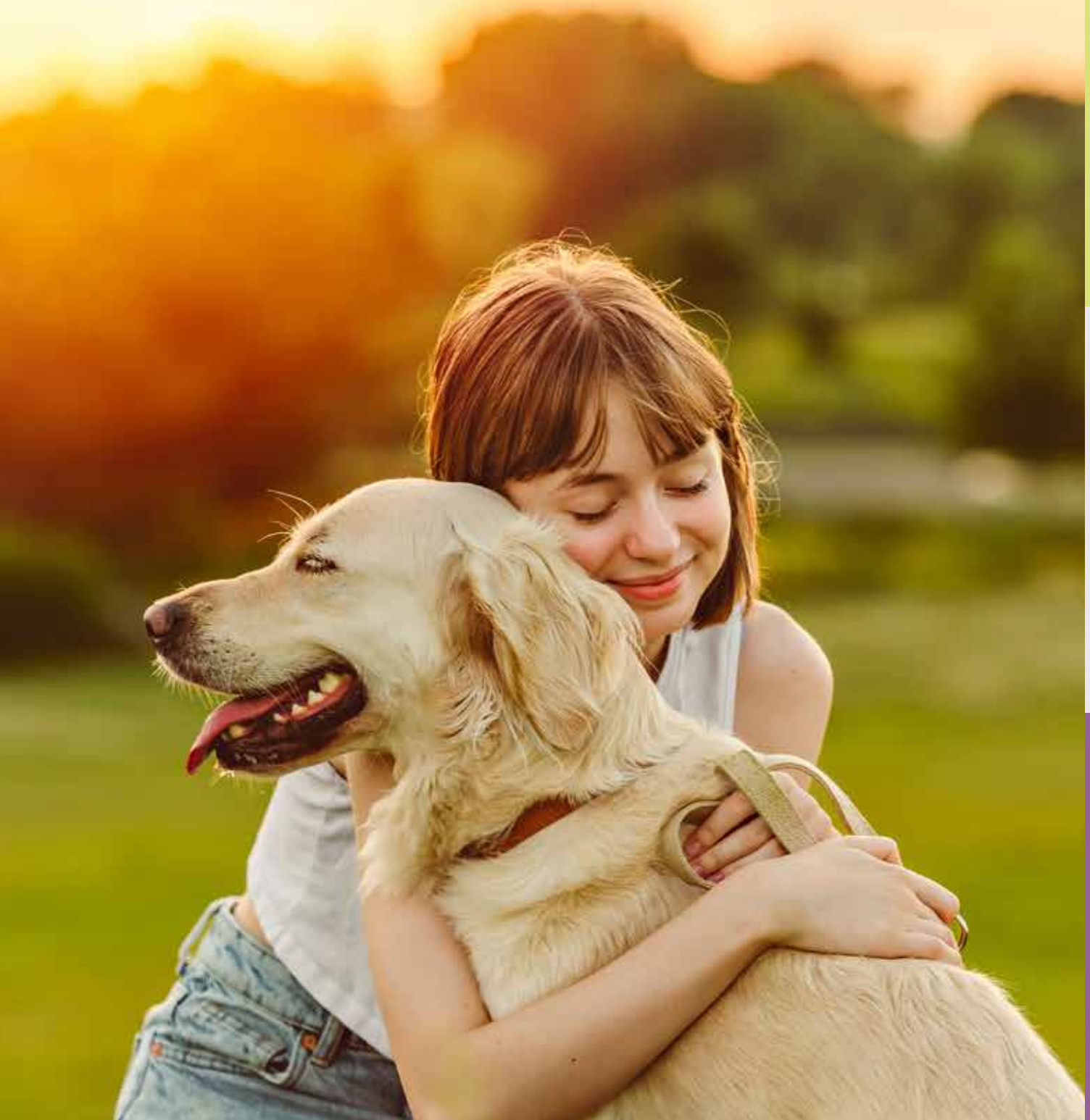
STANGEST

# Claves para reforzar el sistema inmune de perros y gatos



# Los tres niveles de la respuesta inmunitaria

El **sistema inmune** es una red de células, moléculas y tejidos especializados que se encuentran distribuidos por todo el organismo, incluyendo mucosas, paredes intestinales, médula ósea y sistema linfático. Entre sus componentes se establecen **múltiples interacciones** que le permiten distinguir cualquier irregularidad y así poder **destruir agentes extraños, patógenos y células propias** que están funcionando de manera anómala [1,2].

Se pueden identificar **tres niveles en la respuesta inmunitaria:** las barreras físicas, la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Cada una de ellas tiene un mecanismo de acción específico, que se coordina y complementa para generar una respuesta global eficaz y adecuada a cada situación.

## 1. BARRERAS FÍSICAS

La piel, las mucosas, la saliva y el pH gástrico constituyen la primera línea de defensa frente a cualquier patógeno que intente entrar en el organismo de un animal. Si estas barreras están comprometidas y el patógeno consigue entrar, se activa el segundo nivel de defensa.

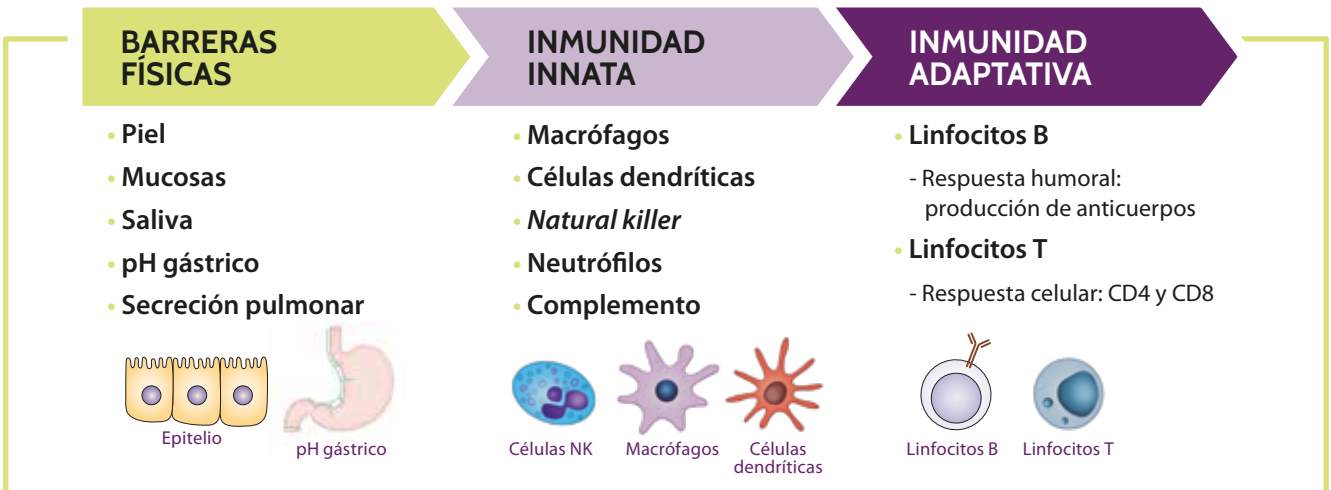
## 2. LA INMUNIDAD INNATA

Es una respuesta **inmediata**, muy rápida, con componentes inflamatorios, que persigue la **destrucción de los agentes patógenos** para evitar que proliferen y causen una infección. Una de sus características principales es que actúa de una forma relativamente inespecífica, es decir, protege frente a cualquier agente externo sin necesidad de haber tenido una exposición previa.

En esta respuesta están involucrados neutrófilos, células *natural killer* (NK) y células presentadoras de antígenos, como macrófagos y células dendríticas. Mediante **interacciones celulares y la secreción de citoquinas**, la inmunidad innata es la responsable de alertar y activar el tercer nivel de defensa.

## 3. LA INMUNIDAD ADAPTATIVA

Mediada por los **linfocitos T y B**, es una respuesta **más lenta pero más específica**. El término adaptativo se aplica porque la respuesta varía (se adapta) según el tipo de agente patógeno que haya entrado, generando células, citoquinas y anticuerpos específicos para el mismo. Destacablemente, **puede generar una memoria inmunológica de larga duración:** será capaz de reconocer un patógeno al que ha estado expuesto con anterioridad para atacarlo con más precisión y eficacia en ocasiones posteriores.



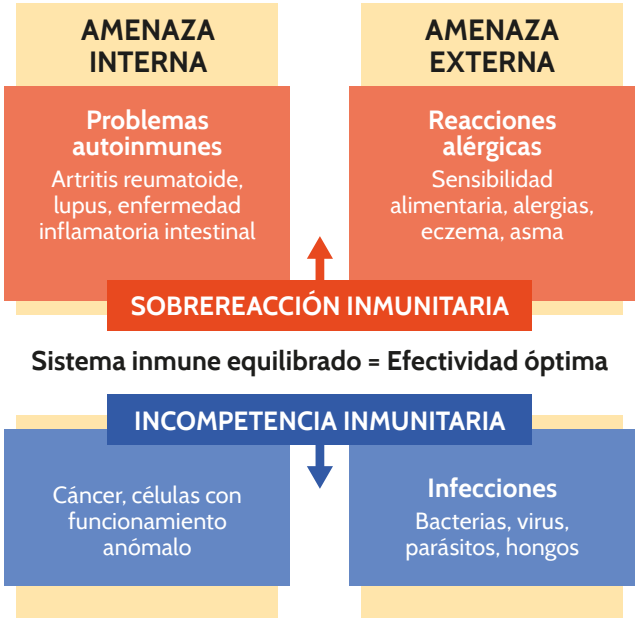

## La memoria inmunitaria

Hasta hace poco, **se creía que la inmunidad adaptativa era la única que presentaba memoria** y la que ofrecía protección frente a infecciones recurrentes. Sin embargo, se ha visto que los mecanismos de defensa que se ponen en marcha durante una reinfección no se podían atribuir únicamente a las respuestas adaptativas, sino que también implicaban cierto tipo de respuestas innatas. Es decir, la **inmunidad innata también tiene su propia memoria**, que consigue una respuesta más rápida y ajustada ante un desafío infeccioso posterior. A esta memoria, adquirida por el sistema inmunitario innato después de un estímulo previo, se la ha denominado **inmunidad entrenada** [3].

# Homeostasis del sistema inmune

Para proteger al organismo de una agresión externa, el sistema inmune desencadena una respuesta inmunitaria, implicando la red innata y adaptativa durante el tiempo necesario para lograr la eliminación del patógeno. Una vez superada la amenaza, el propio sistema inmune cuenta con mecanismos de autorregulación para volver al estado inicial de equilibrio o reposo. Es decir, el sistema inmune adapta su actividad dentro un rango concreto, en el cual se considera que está en equilibrio: es la **homeostasis inmunitaria**.

> La clave de la respuesta inmunitaria reside en su equilibrio: la homeostasis




Esta **homeostasis puede verse alterada** como consecuencia de algunas patologías, la administración de medicamentos o, simplemente, por factores del estilo de vida (dieta desequilibrada, sedentarismo, estrés, etc.), que afectan al correcto funcionamiento del sistema inmune. Una situación de **incompetencia del sistema inmune** puede facilitar la progresión de una infección o de un proceso oncológico; por el contrario, un **exceso de actividad inmunitaria**, causada por un fracaso en el control de la respuesta inmune activada, puede generar una sepsis con tormenta de citoquinas descontrolada, procesos alérgicos o autoinmunes.

Aquí entra en juego el concepto de **inmunomodulación**, productos capaces de **promover el equilibrio de la actividad del sistema inmune**. En casos en que haya una hiperreactividad del sistema inmune, se activan las vías de frenada de la síntesis de citoquinas proinflamatorias y activadoras de la respuesta inmune. En el caso contrario, si el sistema inmune se encuentra en una actividad excesivamente reducida, se refuerza la propia acción inmunitaria para ser óptimamente competente contra las amenazas [2].

## Situaciones que pueden requerir inmunomodulación

### ✔ Infecciones patogénicas

- **Bacterias:** Piodermas, salmonella
- **Virus:** Calicivirus, herpesvirus
- **Parásitos:** Leishmania, demodicosis, giardias
- **Hongos:** Tiña, malasezzia

### ✔ Infecciones recurrentes

- **Cistitis**
- **Otitis**
- **Estomatitis**
- **Faringitis**

### ✔ Vacunaciones

### ✔ Inmunosupresión adquirida

- **Fármacos inmunosupresores** (ej: glucocorticoides)
- **Quimioterapia**
- **Animales geriátricos inmunosenescentes**
- **Estrés:**
  - Postquirúrgicos/politraumatismos
  - Reproducción, cachorros
  - Malnutrición

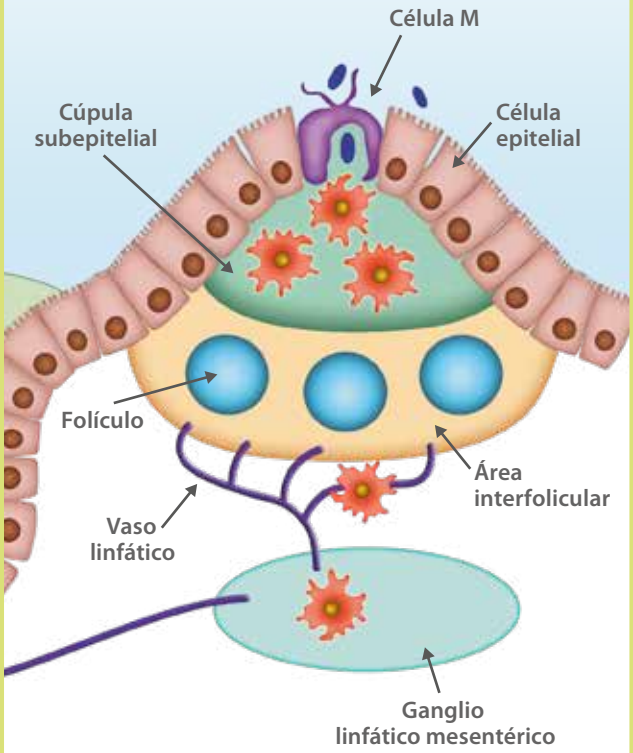
# El sistema inmune en el intestino

El intestino tiene una superficie considerablemente grande, en contacto continuo con elementos externos como alimentos, patógenos y microrganismos pertenecientes a la microbiota beneficiosa. Es por este motivo que el intestino cuenta con el mayor número y diversidad de estructuras y células inmunitarias, las cuales deben discernir correctamente entre lo beneficioso (alimentos y microbiota) versus lo potencialmente peligroso (patógenos y toxinas).

Uno de los elementos más efectivos de la barrera intestinal es el Tejido Linfoide Asociado a Intestino o **GALT**, por sus siglas en inglés *(Gut-Associated Lymphoid Tissue)*. Está formado por una compleja red de células y tejidos especializados en el **reconocimiento de los antígenos** que pasan por el lumen intestinal, y en la **activación** de una respuesta **innata** y **adaptativa** que sea eficaz y adecuada al tipo de estímulo.

Específicamente, las placas de Peyer, también conocidas como GALT organizado, poseen un epitelio especializado que contiene **células M**. Estas son las responsables de captar los antígenos del lumen intestinal y transportarlos hacia el interior, a la cúpula subepitelial, donde son captados por **células presentadoras de antígeno**s (macrófagos y dendríticas). A su vez, estas células inmunitarias innatas presentarán los antígenos a las **células B y T** residentes en los folículos subyacentes, para así activar una respuesta inmunitaria adaptativa tanto a **nivel local** como a **nivel sistémico** [4,5].

## GALT organizado




Estructura de las Placas de Peyer (GALT organizado) en el intestino.

> El **GALT** constituye una compleja red capaz de desencadenar una **respuesta rápida y eficaz** ante una amenaza externa, coordinando elementos inmunitarios **innatos y adaptativos**

## Consejos para entrenar el sistema inmune de perros y gatos

- ✔ **Alimentación sana** y equilibrada, de alto valor biológico
- ✔ **Ejercicio diario**, adecuado a la forma física del perro o gato
- ✔ **Reducción del estrés**
- ✔ **Nutrientes clave** para el correcto funcionamiento del sistema inmune

# Inmunoferon Vet®

## Suplemento nutricional con AM3, β-caroteno e ingredientes funcionales que refuerzan y optimizan la respuesta equilibrada del sistema inmune.

**INMUNOFERON VET** es un suplemento inmunomodulador para perros y gatos que favorece una acción equilibrada y eficaz del sistema inmune.

Gracias a su fórmula exclusiva basada en la Tecnología de Cantabria Labs, AM3, junto con el β-caroteno, Quinoa B-Complex, Equinácea, minerales y aminoácidos, es capaz de modular las diferentes respuestas inmunes y coordinar su acción, ayudando a que el sistema inmunitario esté a punto para desarrollar una respuesta eficaz, equilibrada y adecuada a cada situación.

### Composición por comprimido (2 g):

**AM3** (α-glucomanano de la levadura *Candida utilis* asociado a extractos de proteínas vegetales): 14.28 mg, **β-caroteno**: 50 mg, **Quinoa B-Complex**: 100 mg, **Extracto de Equinácea** *(E. purpurea)*: 100 mg, **L-Glicina**: 100 mg, **L-Arginina**: 50 mg, **Zinc** (Quelato de Zinc de aminoácidos): 10 mg, **Manganeso** (Sulfato de Manganeso): 832 µg, **α-tocoferol**: 20 mg, Excipientes minerales y vegetales.

- FÓRMULA VEGANA -

## AM3

AM3 es un compuesto de origen natural patentado por Cantabria Labs, consistente en un **α-glucomanano fosforilado** de la pared celular de la levadura *Candida utilis* asociado mediante una unión no covalente a una proteína vegetal [6].

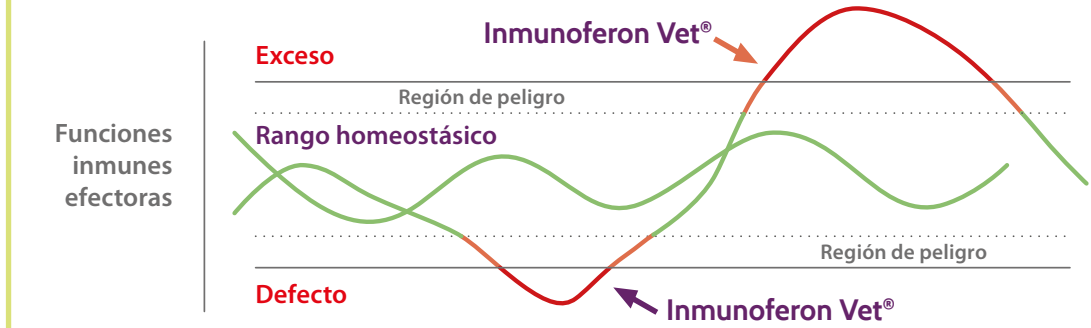
A través de multitud de estudios científicos [7–14], se ha demostrado que **AM3 es un eficaz inmunomodulador**, es decir, regula la respuesta del sistema inmune para resituarla dentro del rango homeostásico (en equilibrio):

- Si existe un **exceso de actividad inmunitaria** y/o inflamatoria, **fomenta su inhibición**.
- Si hay una situación de **incompetencia inmunitaria**, induce la **activación de la respuesta inmune**, restaurando su funcionalidad.

AM3 ha sido usado durante más de 30 años en el suplemento alimenticio para humana Inmunoferon®. Sus beneficios se han demostrado en diferentes situaciones clínicas con alteración del sistema inmune, incluyendo **inmunosenesencia**, **cistitis recidivante**, **estomatitis aftosa recurrente**, **otitis media serosa**, **adyuvancia vacunal** y **patologías respiratorias crónicas** (bronquitis, EPOC…) [12, 14, 21-25], entre otras.

> AM3 es un **inmunomodulador** exógeno de **origen natural** que promueve la homeostasis del sistema inmunitario, tanto en situaciones de exceso de actividad como de incompetencia

### Homeostasis del sistema inmune



## Mecanismo de acción de AM3

AM3 ejerce su actividad en el lumen intestinal, concretamente en las **placas de Peyer** (GALT organizado), donde es captado por las células M y trasvasado al interior. Gracias a la **fosforilación** del α-glucomanano, AM3 interactúa de una manera muy eficiente con los receptores de fosfoantígenos de macrófagos, células dendríticas y linfocitos T γδ, lo que desencadena varias vías de modulación del sistema inmune tanto a nivel local como sistémico.

Concretamente, AM3 ha demostrado tener los siguientes efectos inmunomoduladores:

**1**

### Modula la producción de citoquinas

como IL-1, IL-12, TNF-α e IFN-γ, de manera que las estimula ante los procesos infecciosos o las inhibe si existe un exceso de inflamación[15-17].

**2**

### Genera una mediación celular

que incluye la participación coordinada de mecanismos de la respuesta inmune innata y adaptativa [8,11].

**3**

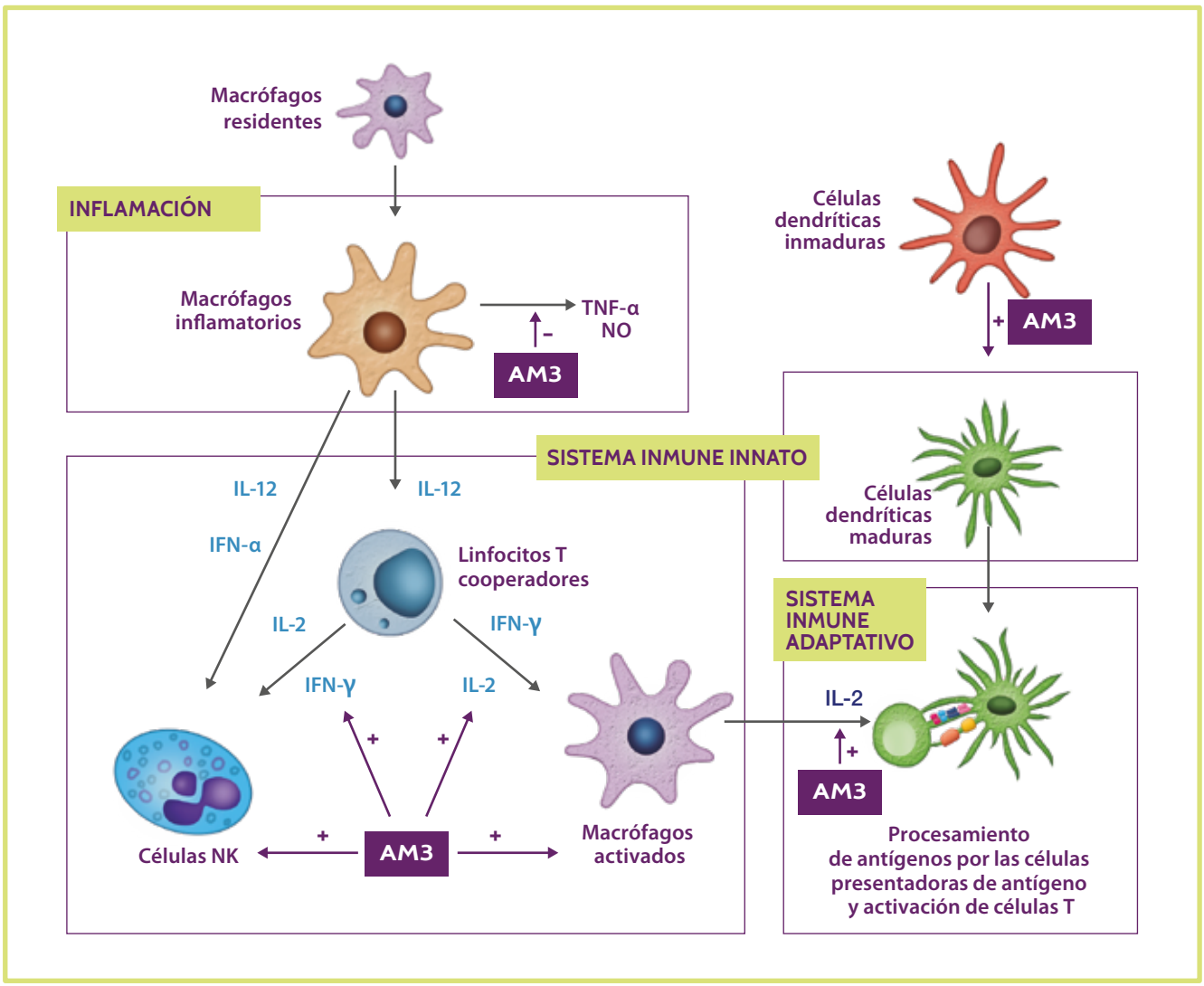
### Potencia los mecanismos de inmunidad innata

Estimula células dendríticas y macrófagos, que a su vez activan a neutrófilos y NK, incrementando la capacidad de resistencia ante los patógenos [11,18-20].

**4**

### Fomenta mecanismos de inmunidad adaptativa

Promueve la maduración de células dendríticas y la activación de linfocitos T y linfocitos B [8,11].



## β-CAROTENO

Es un carotenoide presente de manera natural en las plantas que ejerce una alta actividad antioxidante e inmunomoduladora. Los **perros** que recibieron una suplementación de β-caroteno presentaron una **mejora** en la respuesta **inmunitaria humoral y celular**: se incrementó el número de células CD4+, la ratio CD4:CD8 y la concentración plasmática de IgG [26]. En **gatos** se ha observado que el β-caroteno también es capaz de optimizar la respuesta **humoral y celular** [27,28]. En edades avanzadas, los perros muestran un sistema inmune debilitado, un fenómeno que se conoce como **inmunosenescencia**. La suplementación con β-caroteno **restauró la actividad y capacidad del sistema inmune de perros mayores**, equiparándolos a los que presentaban los perros jóvenes [27].

## QUINOA B-COMPLEX

Es un germinado de brotes de quinoa, naturalmente rico en vitaminas y minerales, que se produce mediante un método patentado: la quinoa crece en un medio con una alta concentración de **vitaminas B**, que son absorbidas e incorporadas por los brotes de quinoa, haciendo que estén en su **forma biológicamente activa, altamente biodisponibles** y procedentes de **una fuente orgánica natural**. Las vitaminas del grupo B, especialmente la B6, B9 y B12, intervienen en el ciclo celular. Por ello, juegan un papel clave en la **hematopoyesis** (el desarrollo y mantenimiento de las poblaciones celulares del sistema inmunitario) y la síntesis de **anticuerpos** y hemoglobina [1].

## EXTRACTO DE EQUINÁCEA

Ejerce un efecto **inmunomodulador**, promoviendo la capacidad citotóxica de macrófagos, NK y células dendríticas cuando hay una amenaza, así como activando linfocitos T reguladores y citoquinas antinflamatorias cuando esta amenaza ha terminado. Su contenido en polifenoles le otorga capacidad **antioxidante**, protegiendo de los radicales libres generados durante la respuesta inmunitaria [29-31]. Además, la Equinácea es conocida por su efecto **cannabimimético**: interacciona con el sistema endocannabinoide para modular y equilibrar procesos **inflamatorios** [32].

## GLICINA

Aminoácido con propiedades **antinflamatorias**, **citoprotectoras** e **inmunomoduladoras**. Actúa a nivel de las células inflamatorias, como los macrófagos, inhibiendo la formación de especies reactivas de oxígeno y de citoquinas inflamatorias. Además, la glicina en sí misma **es un potente antioxidante** que elimina los radicales libres, siendo así fundamental para la proliferación y defensa antioxidante de los leucocitos [33,34].

## ARGININA

Aminoácido semiesencial, con **alta demanda** durante situaciones de estrés como sepsis, quemaduras, traumas y curación de heridas. Sus principales efectos inmunomoduladores se basan en la regulación de la **inmunidad celular**, aumentando la producción de IL-2, la citotoxicidad de los macrófagos, NK y el desarrollo de linfocitos T. Es también sustrato esencial para la **síntesis de óxido nítrico**, producido por macrófagos y monocitos en respuesta a estímulos externos [1,33].

## ZINC

Interviene de forma fundamental en la regulación de infinidad de procesos bioquímicos y fisiológicos. Tiene un impacto muy significativo en la **respuesta innata** y **adaptativa**: la deficiencia de Zinc se asocia a susceptibilidad a infecciones, inmunidad celular anormal y niveles reducidos de hormonas. Es esencial para una correcta **supervivencia, proliferación y maduración** de las **células inmunitarias**, especialmente los linfocitos T y B [1,35,36].

## MANGANESO

La suplementación con Manganeso ha demostrado potenciar la actividad de las NK y los macrófagos. Es cofactor esencial para la síntesis de anticuerpos y, junto con el Zinc, forma parte de la superóxido dismutasa, una de las enzimas antioxidantes más relevantes del organismo [1].

## Acciones descritas de los ingredientes de Inmunoferon Vet

- ✔ Apoyo a la actividad del sistema inmune innato y adaptativo
- ✔ Aporte de nutrientes clave para el normal funcionamiento del sistema inmune
- ✔ Inmunomodulación: promueve la homeostasis o equilibrio inmunitario

# Inmunoferon Vet®

**Suplemento inmunomodulador con AM3, β-caroteno e ingredientes funcionales que refuerzan y optimizan la respuesta equilibrada del sistema inmune.**

## Instrucciones de uso

1 comprimido por cada 20 kg de peso al día

## Presentaciones

- Envase de 30 comprimidos de 2 g
- Envase clínico de 96 comprimidos de 2 g en blíster

## REFERENCIAS


1. Saker, K. E. Nutrition and immune function. Vet Clin North Am Small Anim Pract 36, 1199-1224 (2006).
2. Parkin, J. & Cohen, B. An overview of the immune system. Lancet 357, 1777-1789 (2001).
3. van der Meer, J. W. M., Joosten, L. A. B., Riksen, N. & Netea, M. G. Trained immunity: A smart way to enhance innate immune defence. Mol Immunol 68, 40-44 (2015).
4. Mörbe, U. M. et al. Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. Mucosal Immunol 14, 793–802 (2021).
5. Elwood, C. & Garden, O. A. Gastrointestinal immunity in health and disease. Vet Clin North Am Small Anim Pract. 29, 471-500 (1999).
6. Varela, J. et al. Identification and characterization of the peptidic component of the immunomodulatory glycoconjugate Immunoferon. Methods Find Exp Clin Pharmacol 24, 471-480 (2002).
7. Córdova, A., Sureda, A., Pons, A. & Alvarez-Mon, M. Modulation of TNF-α, TNF-α receptors and IL-6 after treatment with AM3 in professional cyclists. J Sports Med Phys Fitness 55, 345-354 (2015).
8. Serrano-Gómez, D. et al. AM3 modulates dendritic cell pathogen recognition capabilities by targeting DC-SIGN. Antimicrob Agents Chemother 51, 2313-2323 (2007).
9. Brieva, A., Guerrero, A., Alonso-Lebrero, J. L. & Pivel, J. P. Immunoferon, a glycoconjugate of natural origin, inhibits LPS-induced TNF-alpha production and inflammatory responses. Int Immunopharmacol 1, 1979–1987 (2001).
10. Majano, P. et al. AM3 inhibits LPS-induced iNOS expression in mice. Int Immunopharmacol 5, 1165-1170 (2005).
11. Martín-Vilchez, S. et al. AM3, a natural glycoconjugate, induces the functional maturation of human dendritic cells. Br J Pharmacol 154, 698-708 (2008).
12. Villarrubia, V. G., Moreno Koch, M. C., Calvo, C., González, S. & Alvarez-Mon, M. The immunosenescent phenotype in mice and humans can be defined by alterations in the natural immunity reversal by immunomodulation with oral AM3. Immunopharmacol Immunotoxicol 19, 53-74 (1997).
13. Albillos, A. et al. The biological response modifier AM3 attenuates the inflammatory cell response and hepatic fibrosis in rats with biliary cirrhosis. Gut 59, 943-952 (2010).
14. Reyes, E. et al. Treatment with AM3 restores defective T-cell function in COPD patients. Chest 129, 527-535 (2006).
15. Barasoaín, I., Rejas, M. & Aramburu, J. AM3 enhances IL-1 production and restores the phagocytic activity of macrophages in immunodepressed animals (in spanish). in Proc XII Cong Nal Microbiol Abst. 37 (1989).
16. Villarrubia, V., Calvo, C., Romero Martín, M., Domínguez Carmona, M. & Chirigos, M. AM3 (Inmunoferón) modulates the production of the inflammatory cytokines IL-1, TNF-α and IFN-γ. Implications in the prevention of endotoxic shock (in spanish). in IX Congr Soc Esp Med Prevent, Salud Pública e Higiene Abstr. 253 (1977).
17. Villarrubia, V., Romero Martín, M., Calvo, C., Domínguez Carmona, M. & Chirigos, M. AM3 (Inmunoferón) potentiates the production of the adjuvant cytokines IL-12 and IFN-γ. Vaccine implications (in spanish). in IX Congr Soc Esp Med Prevent, Salud Pública e Higiene. Abstr. 254 (1997).
18. Moya, P. et al. Immunoferon (AM3) enhances the activities of early-type interferon inducers and natural killer cells. Immunopharmacol Immunotoxicol 9, 243-256 (1987).
19. Gillissen, G. & Breuer-Werle, M. Influence of a new immunomodulator on macrophage phagocytosis in the clearance test (in spanish). Rev Clin Esp 1, 17-9 (1984).
20. Cañavete, M. et al. Effect of a new immunomodulator on macrophage function in mice (in spanish). Rev Clin Esp 3, 159-62 (1984).
21. Millán Rodríguez, F., Rousaud Baron, F. & Rousaud Barón, A. [Pilot study of coadjuvant treatment of recurrent cystitis in women by means of AM3 (Immnoferon)]. Actas Urol Esp 27, 196-201 (2003).
22. Castillo Castillo, A., Pérez Borrego, A. & Guntiñas Zamora, M. Uso del Inmunoferón en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente en niños. Rev Cubana Estomatol 43, (2006).
23. Ortega Del Álamo, P., Rivera Rodríguez, T. & Sanz Fernández, R. [The effect of AM3 in the resolution of otitis media with effusion (OME) in paediatric patients]. Acta Otorrinolaringol Esp 56, 1-5 (2005).
24. Sanz Gonzalez, J., Rescalvo Santiago, F., Sánchez, J., Iniesta, A. & Villarrubia, V. Estudio multicéntrico sobre la incidencia de procesos infecciosos en la población laboral "PIPOL" (I). Influencia de la edad y de la vacunación antigripal y efectos del tratamiento adyuvante con AM3 (Inmunoferon®). Medicina del Trabajo 13, 3-14 (2004).
25. Reyes Martín, E., Fernández Almendros, C., Álvarez-Sala, J. L. & Álvarez-Mon, M. Efecto del inmunomodulador AM3 sobre las agudizaciones en enfermos con bronquitis crónica: una revisión sistemática de estudios controlados. Rev Clin Esp 204, 466-471 (2004).
26. Chew, B. P. et al. Dietary β-carotene stimulates cell-mediated and humoral immune response in dogs. Journal of Nutrition 130, 1910-1913 (2000).
27. Massimino, S. et al. Effects of age and dietary beta-carotene on immunological variables in dogs. J Vet Intern Med 17, 835-842 (2003).
28. Chew, B. P. et al. Dietary beta-carotene absorption by blood plasma and leukocytes in domestic cats. J Nutr 130, 2322-2325 (2000).
29. Catanzaro, M., Corsini, E., Rosini, M., Racchi, M. & Lanni, C. Immunomodulators Inspired by Nature: A Review on Curcumin and Echinacea. Molecules 23, (2018).
30. Nagoor Meeran, M. F. et al. Can Echinacea be a potential candidate to target immunity, inflammation, and infection - The trinity of coronavirus disease 2019. Heliyon 7, (2021).
31. Barnes, J., Anderson, L. A., Gibbons, S. & Phillipson, J. D. Echinacea species (Echinacea angustifolia (DC.) Hell., Echinacea pallida (Nutt.) Nutt.,Echinacea purpurea (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. J Pharm Pharmacol 57, 929-954 (2005).
32. Liu, R. et al. Interactions of Echinacea spp. Root Extracts and Alkylamides With the Endocannabinoid System and Peripheral Inflammatory Pain. Front Pharmacol 12, (2021).
33. Li, P., Yin, Y. L., Li, D., Kim, W. S. & Wu, G. Amino acids and immune function. Br J Nutr 98, 237-252 (2007).
34. Zhong, Z. et al. L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 6, 229-240 (2003).
35. Smith, A. D., Panickar, K. S., Urban, J. F. & Dawson, H. D. Impact of Micronutrients on the Immune Response of Animals. Annu Rev Anim Biosci 6, 227-254 (2018).
36. Cummings, J. E. & Kovacic, J. P. The ubiquitous role of zinc in health and disease: State-of-the-Art Review. Journal of Veterinary Emergency and Critical Care vol. 19 215–240 Preprint at https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2009.00418.x (2009).



cantabria labs STANGEST

Stangest, SL. Ctra. del Pla nº 285 I 43800 Valls (Spain)
Tel. 977 604 651 I stangest@stangest.com I **www.stangest.com**