cantabria labs
STANGEST

AM3®
TECHNOLOGY

CARACTERIZACIÓN DE LA TECNOLOGÍA AM3

Revisión de estudios *in vitro* e *in vivo*

INMUNOFERON® Y LA TECNOLOGÍA AM3

Inmunoferon Vet es un suplemento nutricional para reforzar la función del sistema inmune de perros y gatos gracias a su fórmula exclusiva, que incluye la Tecnología patentada por Cantabria Labs AM3.

Inmunoferon Vet es capaz de modular la acción del sistema inmune innato y adaptativo para que el organismo haga frente a las amenazas externas con una respuesta eficaz y equilibrada.

Stangest, que forma parte del grupo **Cantabria Labs**, ha adaptado para veterinaria el Inmunoferon, el conocido y prestigioso suplemento alimenticio que, gracias a sus **30 años** de experiencia en el mercado español, se ha consolidado como claro líder en el segmento de inmunitarios en humana.

Inmunoferon cuenta con más de **59 publicaciones científicas** que demuestran sus beneficios en multitud de 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...), entre otras. En este dosier se recopilan los principales estudios que describen el mecanismo de acción y efectos de la Tecnología AM3.

CARACTERIZACIÓN DE LA TECNOLOGÍA AM3

La **Tecnología AM3** es un compuesto de origen natural patentado por Cantabria Labs, consistente en un **α-glucomanano** fosforilado de la levadura *Candida utilis* unido mediante una asociación no covalente a una proteína vegetal.[1, 2] Se estabiliza mediante adsorción en una matriz inorgánica de fosfato y sulfato cálcicos, que permite una correcta dosificación pero no tiene acción farmacológica.[2]

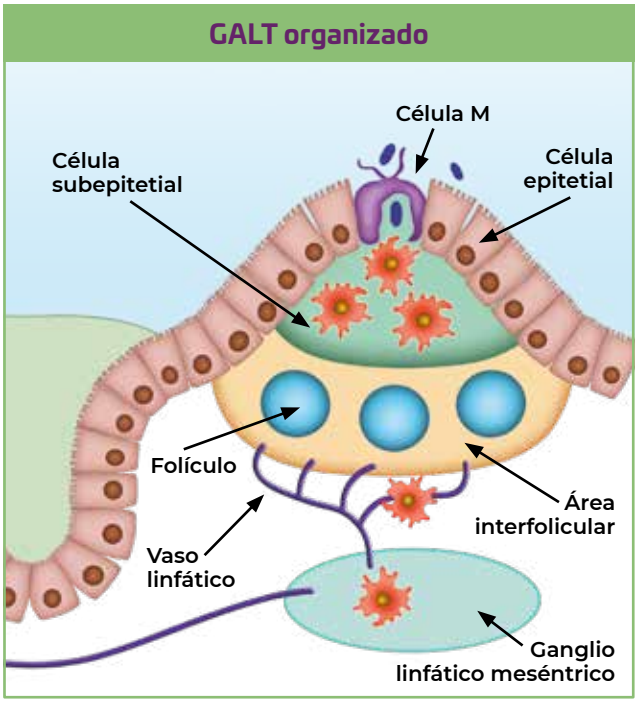
Inmunoferon® es un inmunomodulador exógeno de origen natural que modula las defensas inmunitarias del huésped.

¿Dónde actúa la Tecnología AM3?

El sistema inmunitario intestinal constituye la parte más extensa y compleja del sistema inmune. En el intestino se encuentran diferentes mecanismos defensivos que limitan el acceso de sustancias nocivas al organismo. Esta barrera intestinal está integrada por elementos como las enzimas digestivas pancreáticas, el epitelio intestinal y las bacterias que constituyen la microbiota intestinal.

No obstante, la barrera más efectiva es el Tejido Linfoide Asociado al Intestino o GALT (por sus siglas en inglés, *Gut-Associated Lymphoid Tissue*), que juega un papel de gran importancia en el intestino, donde existe una elevada carga antigénica. El GALT está capacitado para desarrollar una respuesta eficaz y adecuada al tipo de estímulo, es decir, frena patógenos invasivos e induce tolerancia oral en respuesta a antígenos inocuos, procedentes de la dieta y del propio epitelio intestinal.[3]

Tras su administración oral, la Tecnología AM3 llega al estómago, lugar en el que la matriz inorgánica se disuelve y libera el principio activo (AM3).[1] Es en el lumen intestinal donde AM3 ejerce su actividad, 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.



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

EFECTOS INMUNOMODULADORES

La Tecnología AM3 es un compuesto de origen natural patentado por Cantabria Labs, consistente en un α-glucomanano fosforilado de la levadura *Candida utilis* unido a un extracto de proteína vegetal. Estos son los efectos inmunomoduladores que se han descrito.

1. Modulación de la producción de citoquinas

Las citoquinas constituyen un amplio grupo de moléculas que se caracterizan por su capacidad para regular la respuesta inmunitaria, modulando los procesos de activación, proliferación y diferenciación celular. Esta regulación da lugar a la activación de los mecanismos de resistencia antinfecciosa, tanto frente a virus como a bacterias, además de acciones encaminadas a la eliminación de células tumorales.

● IL-1

IL-1 es considerada una citoquina proinflamatoria esencial en los mecanismos de regulación inmunológica. Además de su participación en los mecanismos iniciales de las respuestas inmunológicas, la IL-1 juega un papel importante en los mecanismos de resistencia antinfecciosa[4], así como en la protección de la medula ósea frente al daño por radiación en modelos experimentales.[5]

AM3 ha demostrado su habilidad para regular la producción de IL-1, aumentando su producción en situaciones de alta demanda biológica, como sucede en animales inmunodeprimidos[6], y manteniendo sus niveles fisiológicos en situaciones de descarrilamiento inflamatorio[7,8], como se observa ante situaciones que imitan al shock endotóxico.

● TNF-α

TNF-α es un importante modulador endógeno que participa en la resistencia del huésped frente a tumores e infecciones.[4,9] Sin embargo, su sobreproducción es responsable de los cuadros de caquexia y de otros signos y síntomas relacionados con el shock séptico.[4,10]

La administración de AM3, y al contrario de lo que ocurre con otros inmunomoduladores y/o citoquinas[11], inhibe parcialmente la producción de TNF-α inducida por LPS.[7,8,12,13]

● IL-12

IL-12 es una citoquina esencial en el desarrollo de la respuesta de mediación celular.[14] La producción de IL-12 por células presentadoras de antígenos, o por macrófagos activados, conduce a los linfocitos vírgenes (Th0) hacia linfocitos T helper (Th1), en presencia de los antígenos adecuados[14-20]. Por otra parte, su capacidad para activar células NK es igualmente conocida.[14,21,22] Por estas razones, se considera a la IL-12 una citoquina clave en la coordinación entre los mecanismos de inmunidad innata y las respuestas de mediación celular.[15-20]

AM3 demuestra claramente su capacidad para inducir la producción de IL-12 en respuesta al estímulo con LPS realizado sobre monocitos humanos de sangre periférica[8,23], lo que explica por qué aumenta la respuesta inmune de mediación celular y, por tanto, su utilización en el tratamiento de infecciones causadas por patógenos intracelulares, incluidos los virus[7], así como su papel adyuvante a vacunas que necesitan respuestas de mediación celular para alcanzar la eficacia deseada.[23,24]

● IL-2

IL-2 es una citoquina fundamental en los procesos de proliferación linfocitaria que además promueve la actividad citotóxica mediada por linfocitos T y células NK.[25,26]

AM3 ha demostrado su capacidad para inducir la producción de IL-2, aumentar la proliferación linfocitaria y la actividad NK.[27]

● IFN-γ

IFN-γ desarrolla un papel fundamental en la activación de macrófagos y sobre las actividades quimiotácticas de los neutrófilos polimorfonucelares.[28-30] Además, la relación concomitante entre IL-12 e IFN-γ es crucial para el establecimiento de una respuesta correcta de mediación celular[31].

AM3 induce la producción endógena de IFN-γ que conduce a una activación de macrófagos y neutrófilos polimorfonucelares, células que desempeñan un papel crucial en la lucha frente a la infección en huéspedes inmunocomprometidos.[7,8,32,33]

2. Modulación de la producción de óxido nítrico

La expresión de iNOS (oxido nítrico sintasa inducible, responsable de la síntesis de óxido nítrico) está relacionada con la respuesta inflamatoria tanto a nivel local como sistémico.[34,35] El óxido nítrico (NO) afecta al proceso de migración de las células del sistema inmune al foco inflamatorio mediante diferentes mecanismos que incluyen la activación y la adhesión celular.[36,37] Estas evidencias postulan el papel que juega la producción de NO dependiente de la iNOS en la limitación y resolución de la respuesta inflamatoria.[37]

AM3 reduce los niveles de expresión de iNOS y en consecuencia disminuye los niveles séricos de NO, lo que refuerza su papel en el control de la respuesta inflamatoria.[38]

3. Acciones celulares

La habilidad de **AM3** para inducir y/o potenciar la producción de las citoquinas descritas anteriormente se traduce en acciones celulares que, finalmente, son responsables del aumento de la resistencia antinfecciosa observado en animales y/o humanos a quienes se administró el suplemento.

La mayoría de estas actividades se producen sobre células implicadas en el control de las respuestas de mediación celular. En este sentido, las células dendríticas, los macrófagos y las células NK, y las citoquinas relacionadas, IL-12 e IFN-γ, juegan un papel esencial.

● Células dendríticas

Las células dendríticas son fundamentales en la regulación de la respuesta inmune. Son las principales células presentadoras de antígenos por su capacidad de capturar, procesar y presentar antígenos de forma óptima a linfocitos T, y generar respuestas inmunes específicas. También son capaces de activar otros tipos celulares, como linfocitos B, células NK y macrófagos.[39]

AM3 induce la maduración fenotípica y funcional de las células dendríticas. Esta capacidad, unida a su falta de toxicidad sistémica sugiere su uso potencial como adyuvante en protocolos de vacunación en los cuales las células dendríticas maduras se pueden utilizar como transportadores de antígenos.[40,41]

● Monocitos/Macrófagos

El papel de los macrófagos en la resistencia natural del huésped frente a la infección está bien establecido. Además, los macrófagos también pueden participar en la iniciación y/o regulación de la respuesta inmune al actuar como células presentadoras de antígenos o como productores de IL-12.[28,42]

AM3, en diferentes estudios en animales, demostró su capacidad para incrementar las actividades fagocíticas y microbicidas de los macrófagos frente a diferentes patógenos, lo que evidencia su actividad antinfecciosa.[42-46]

En otros estudios, AM3 aumentó el número y la actividad quimiotáctica de monocitos humanos en sangre periférica, facilitando su llegada al foco infeccioso y aumentando, de esta manera, la resistencia antinfecciosa.[47,48]

Además, la administración de AM3 restaura y mantiene la actividad citotóxica de los macrófagos en animales de edad avanzada y/o inmunocomprometidos.[49,50]

● Neutrófilos polimorfonucleares (PMNs)

Los PMNs juegan un papel importante en la defensa frente a las infecciones por patógenos extracelulares. La activación de estas células, en sus actividades quimiotácticas y fagocíticas, está realizada por IFN-γ[29], entre otras citoquinas y/o factores séricos. Además, se han descrito alteraciones funcionales de los PMNs en diferentes enfermedades infecciosas y especialmente en pacientes con un aumento en la predisposición a desarrollar infecciones del tracto respiratorio.[51,52]

AM3 ha demostrado incrementar significativamente la quimiotaxis y la fagocitosis de los PMNs de sangre periférica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Lo que claramente sugiere que la eficacia clínica de AM3 en estos pacientes es en parte debida a la activación de estas células.[53]

● Células NK

Las células NK tienen un papel esencial en la defensa natural o innata frente a patógenos intracelulares y en los mecanismos de resistencia inmunológica frente a los procesos de diseminación tumoral.[54-56]

AM3 incrementa el número y la actividad de las células NK, tanto en animales viejos como en inmunodeprimidos. Además, esta actividad se mantiene durante un tiempo tras la interrupción de la administración[27,33,57,58]. Estos mismos efectos se observaron en pacientes afectados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica.[53]

MECANISMO DE ACCIÓN

AM3 genera una respuesta de mediación celular que incluye la participación coordinada de mecanismos de la respuesta inmune innata y adquirida.

AM3 induce la secreción de diferentes citoquinas endógenas responsables de la activación de células implicadas en mecanismos de inmunidad celular:
- Inicialmente potencia los mecanismos de inmunidad natural, macrófagos y células NK, lo que explica el rápido incremento en la resistencia del huésped frente a la colonización infecciosa.
- Posteriormente se promueven mecanismos involucrados en la inmunidad celular específica o adaptativa.

• **AM3** regula la cascada inflamatoria, modulando:
- La secreción de citoquinas proinflamatorias:
  · Inhibe parcialmente la sobreproducción de TNF-α.[7,8,12,13]
  · Regula la producción de IL-1.[6-8]
  · La secreción de citoquinas implicadas en la respuesta inmune innata y adaptativa.[7,8,23,27,32,33]
  · La producción de oxido nitrico, que conduce al control de la respuesta inflamatoria y al mantenimiento de la homeostasis inmunitaria.[38]

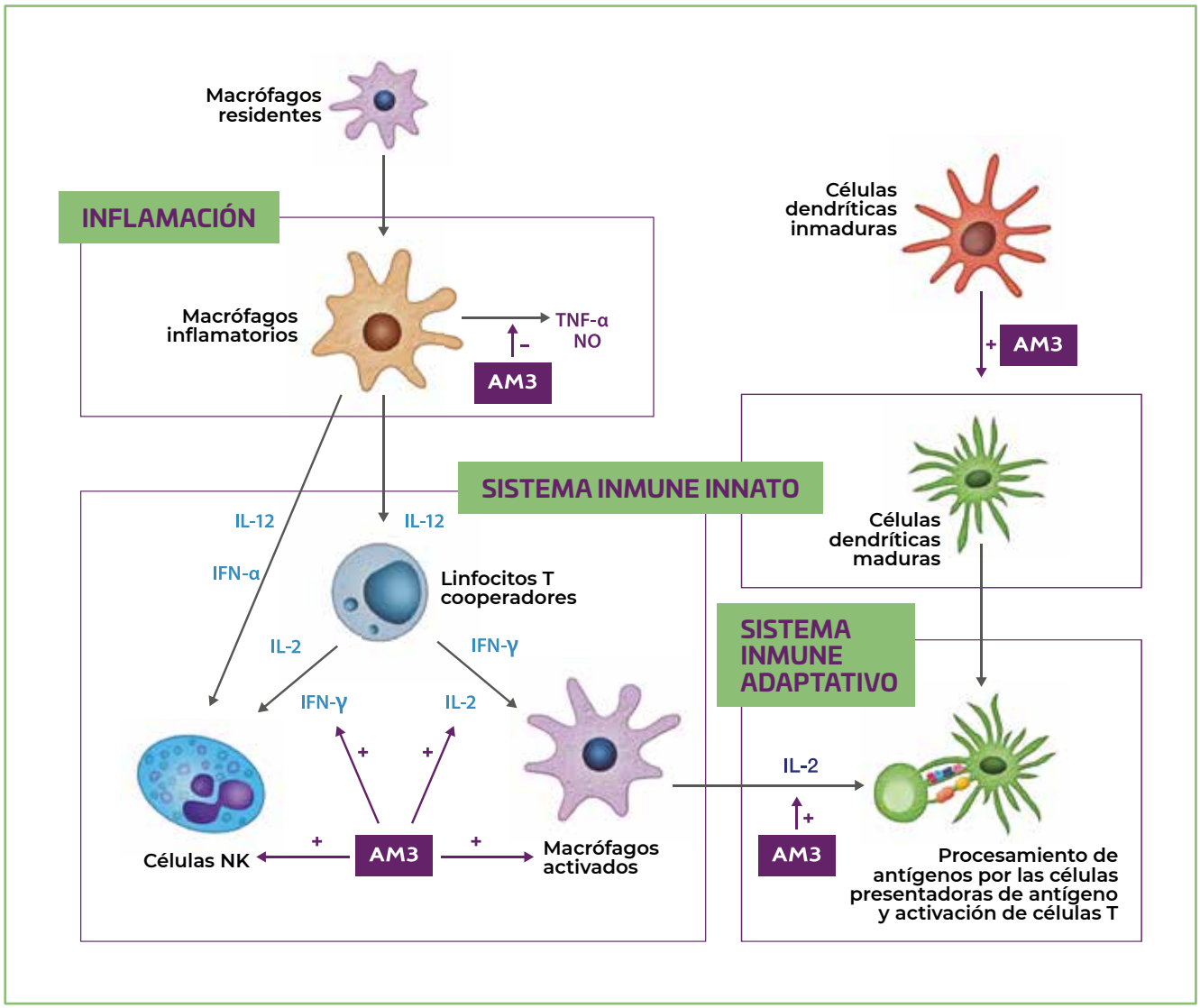
• **AM3** induce la maduración fenotípica y funcional de las células dendríticas.[40,41]

• **AM3** promueve la actividad fagocítica y la capacidad microbicida de macrófagos y PMNs.[42,50]

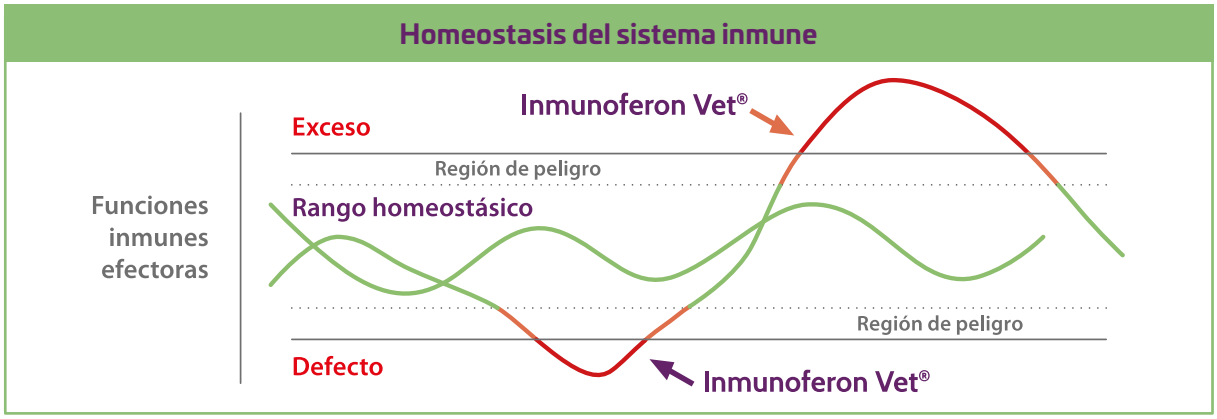
• **AM3** restaura e incrementa la actividad citotóxica de las células NK.[27,33,53,57,58]

• **AM3** inhibe la replicación viral al estimular la producción de proteínas antivirales en monocitos.[59]

• **AM3** se propone como un inhibidor de la respuesta sistémica a inductores de la inflamación como el LPS.[60]



Modula las diferentes vías de la respuesta inmune para que se mantengan dentro del rango homeostático:
- Si existe un exceso, una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias, inhibe parcialmente su activación.
- Si existe un déficit, induce la activación de la respuesta inmune restaurando su funcionalidad, fundamentalmente la respuesta mediada por células.



EFICACIA CLÍNICA: ESTUDIOS EN PACIENTES HUMANOS

La Tecnología AM3 está incluida en el suplemento nutricional para personas **Inmunoferon**, indicado en inmunodeficiencias secundarias a enfermedades o fármacos y, en general, como tratamiento coadyuvante de terapias específicas, en aquellos procesos neoplásicos o infecciosos en los que exista un déficit de la inmunidad celular.

- Infecciones respiratorias recurrentes de vías altas
- Infecciones respiratorias recurrentes de vías bajas
- Adyuvancia vacunal
- Otras indicaciones:
  - Estomatitis aftosa recidivante
  - Cistitis recidivante
  - Deportistas de élite: Modulación del estrés inflamatorio asociado al daño muscular

Patología	Actividad	Mecanismo de acción
*Vías Respiratorias Altas: Otitis, Amigdalitis, Adenoiditis, Faringitis, Sinusitis *Vías Respiratorias Bajas: Bronquitis Aguda, crónica, EPOC *Cistitis de repetición *Estomatitis aftosa recidivante	Se requiere una respuesta rápida y generalizada ante un estatus inflamatorio mediado por células: tratamiento coadyuvante a antibióticos y antivirales	Potenciación de la respuesta inmune innata • Monocitos • Células NK
*Adyuvancia vacunal	Se requiere una respuesta ante un estatus inflamatorio mediado por moléculas solubles	Estimulación de la respuesta adquirida • Monocitos • Células Dendríticas • IL-12
*Deportistas de élite: Modulación del stress inflamatorio asociado al daño muscular	Se requiere una respuesta ante un estatus inflamatorio mediado por moléculas solubles	Modulación de la respuesta inflamatoria • TNFα • NO

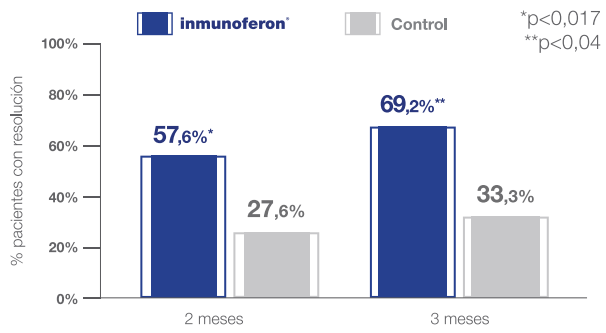
1. INFECCIONES RESPIRATORIAS RECURRENTES DE VÍAS ALTAS

Efecto de AM3 sobre la resolución de la otitis media serosa (OMS) en pacientes pediátricos

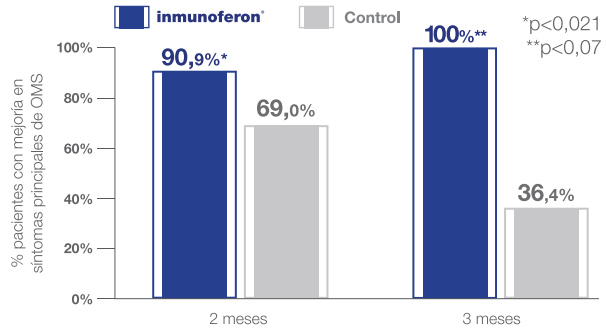
Inmunoferon® tiene un efecto beneficioso en la resolución de la OMS asociado al tratamiento antibiótico.[61]

Inmunoferon® es eficaz en la resolución de las infecciones refractarias al antibiótico.[61]

Porcentaje de pacientes en los que se resuelve la Otitis Media Serosa (OMS)



Pacientes con OMS refractaria tras 2 meses de tratamiento. Resultado tras un mes de tratamiento adicional



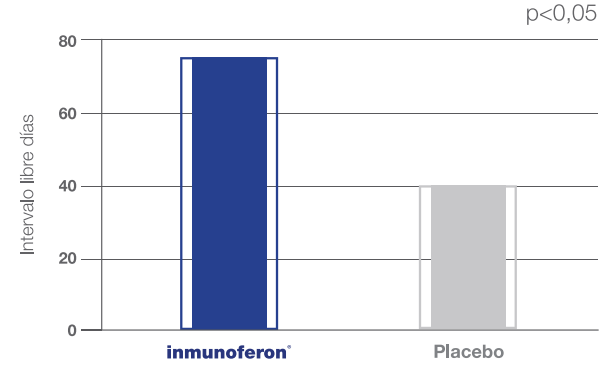
> "Inmunoferon® actúa previniendo las recidivas de la OMS. El 100 % de los pacientes permanecieron asintomáticos tras dos meses adicionales de tratamiento con Inmunoferon®. La asociación Inmunoferon® al tratamiento normalmente pautado en la OMS no incrementa el riesgo para los pacientes."

Experiencia clínica con AM3 (Inmunoferon®) un nuevo modificador de la respuesta biológica en la prevención de las infecciones recidivantes de la esfera ORL

La administración de **Inmunoferon®** ha demostrado disminuir significativamente el numero de episodios recidivantes así como la duración media del tratamiento antibiótico.[63]

> "Inmunoferon® puede ser propuesto como tratamiento de base en pacientes con infecciones recurrentes de la esfera ORL."

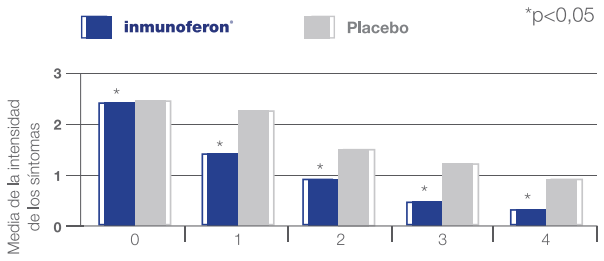
Intervalo libre de infección en pacientes con reagudizaciones



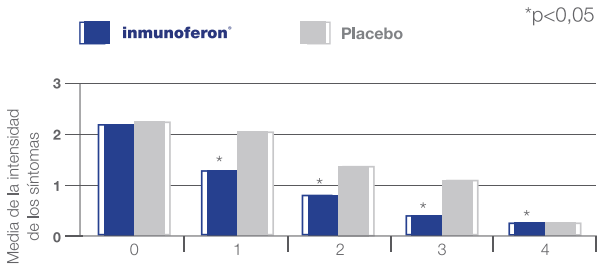
Estudio de un modificador de la respuesta biológica en el tratamiento de las infecciones de la esfera otorrinolaringológica (ORL)

Inmunoferon® confirma su acción como inmunomodulador al inducir una mejor respuesta inmunológica frente a la patología infecciosa de la esfera ORL.[62]

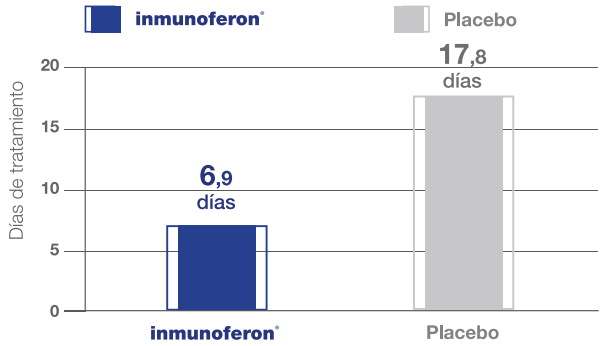
Evolución del edema de mucosa durante el periodo de tratamiento



Evolución del eritrema de mucosa a lo largo del tratamiento. Su intensidad se redujo significativamente en el grupo que recibió AM3 a partir del segundo mes



Necesidad de instaurar antibioterapia, expresada en días de tratamiento en cada uno de los grupos



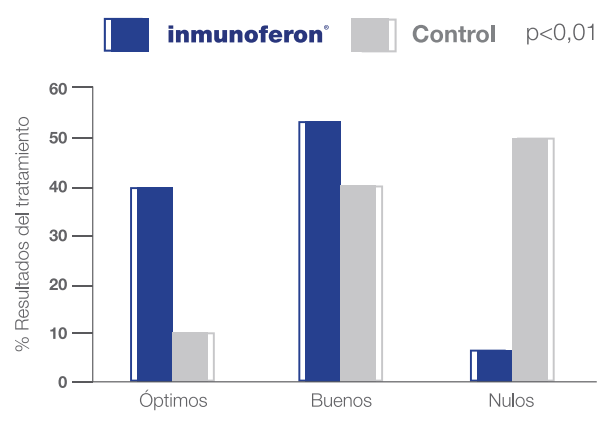
> La administración de Inmunoferon® ha demostrado disminuir significativamente el edema y eritema de mucosa. También se evidenció una menor prescripción de antibióticos y una menor duración del tratamiento.

Interés terapéutico de un nuevo estimulante en patología infecciosa en ORL

Inmunoferon® modula la respuesta inmune en el tratamiento de las amigdalitis recidivantes.[64]

> La administración de Inmunoferon® demuestra ser satisfactoria en el tratamiento de las amigdalitis recidivantes.

Resultados del tratamiento con Inmunoferon® en relación al Grupo Control

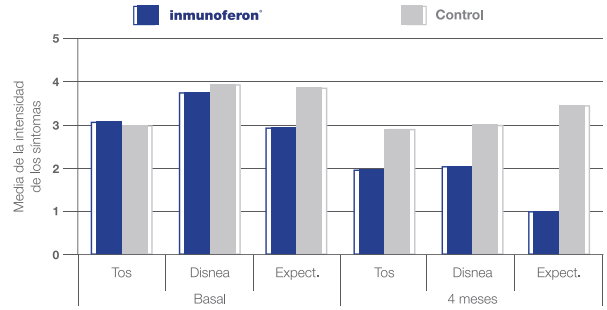


2. INFECCIONES RESPIRATORIAS DE VÍAS BAJAS

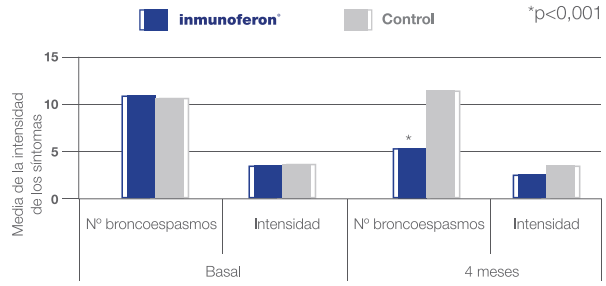
Valoración clínica inmunológica de un modificador de la respuesta biológica, AM3, en el tratamiento de la patología respiratoria infecciosa infantil

Inmunoferon® se comporta como un inmunomodulador, mejorando la situación y evolución clínica en pacientes con patología respiratoria infecciosa.[65]

Media de la intensidad de los síntomas de tos, disnea y expectoración en condiciones basales y a los 4 meses

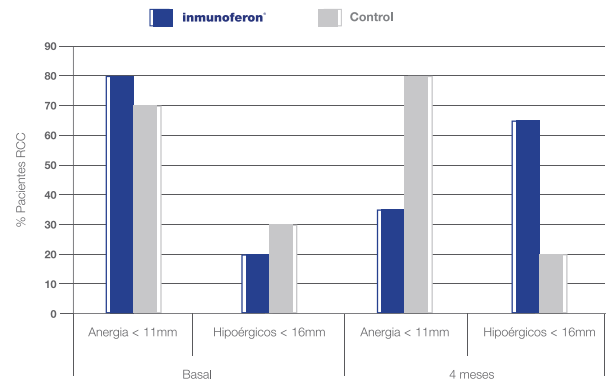


Media de la frecuencia e intensidad del broncoespasmo



> "Inmunoferon® disminuyó significativamente la sintomatología, la intensidad y frecuencia del broncoespasmo y la medicación sintomática."

Respuesta cutánea celular (RCC)



> "Inmunoferon® disminuyó la situación de anergia en un 30 % de los pacientes tratados."

Efecto del inmunomodulador AM3 sobre las agudizaciones en enfermos con bronquitis crónica: una revisión sistemática de estudios controlados

Inmunoferon® previene las exacerbaciones agudas en pacientes con EPOC (análisis prospectivo de 9 ensayos clínicos).

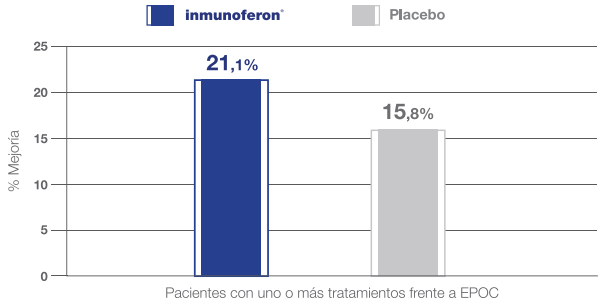
- Reduce el numero de crisis infecciosas agudas.
- Disminuye la duración de las crisis.
- Reduce el consumo de antibióticos.
- El tratamiento con Inmunoferon mejora la calidad de vida de los pacientes con EPOC, incluso en grupos de pacientes con alto riesgo.

El tratamiento con el inmunomodulador AM3 mejora la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con EPOC

Inmunoferon® mejora la calidad de vida de los pacientes con EPOC (ensayo clínico aleatorizado que incluye 253 pacientes).[66]

- La calidad de vida es más alta en pacientes tratados con Inmunoferon®.
- Disminuye los síntomas de la EPOC.
- Mejora la evolución de la EPOC.
- Ayuda a prevenir el deterioro de la calidad de vida en estos pacientes.

Mejoría en la puntuación SGRQ (%)

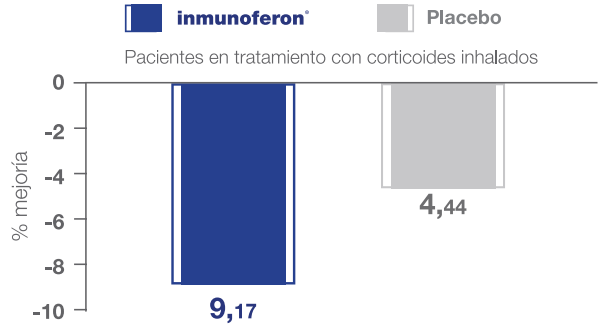


Efecto de AM3 sobre la calidad de vida de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en subgrupos de riesgo

Inmunoferon® es seguro, fácil de tolerar y un tratamiento eficaz en la mejora de la calidad de vida de los pacientes con EPOC, según la puntuación SGRQ.[67]

> "Inmunoferon® mejora la calidad de vida en pacientes en tratamiento con corticoides inhalados."

Mejoría en la puntuación SGRQ



3. ADYUVANCIA VACUNAL

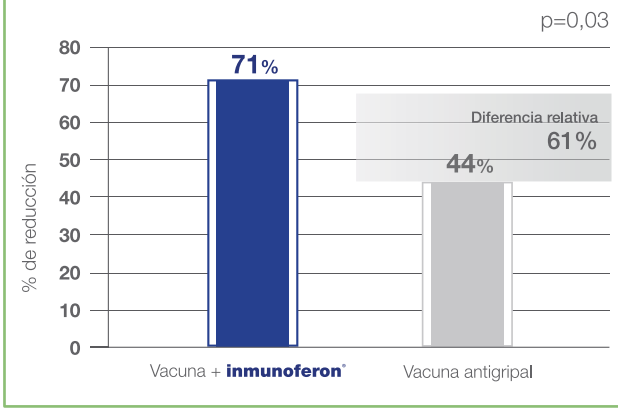
Estudio multicentrico sobre la incidencia de procesos infecciosos en la población laboral "PIPOL" (I). Influencia de la edad y de la vacunación antigripal y efectos del tratamiento adyuvante con AM3 (Inmunoferon®)

Inmunoferon® aumenta la resistencia a infecciones respiratorias como adyuvante a la vacuna antigripal.[68]

La capacidad de **Inmunoferon®** para potenciar las acciones de la vacuna antigripal y/o ejercer efectos propios, se manifiesta por una mayor disminución de la morbilidad infecciosa respiratoria así como por la menor necesidad de prescripción de tratamientos adicionales (antibióticos y antinflamatorios).

> "Los efectos adyuvantes de Inmunoferon® a la vacuna antigripal se traducen en incremento en la resistencia antinfecciosa frente a infecciones del tracto respiratorio."

Reducción en la incidencia de la gripe (%)



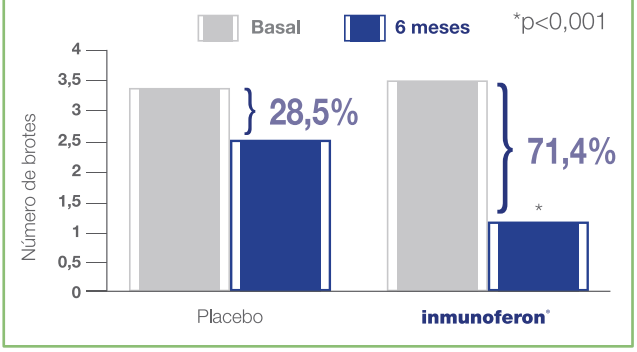
4. OTRAS INDICACIONES

4.1. Estomatitis aftosa recidivante

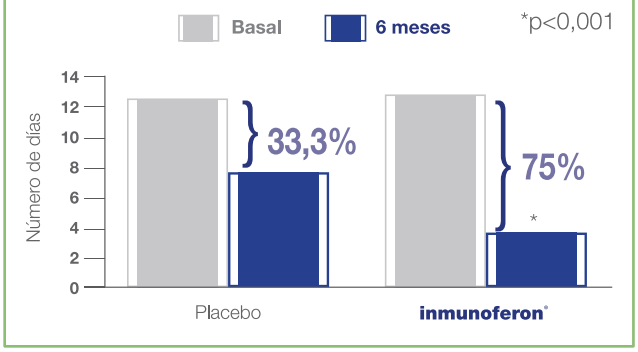
- **AM3 (modificador de la respuesta biológica) en el tratamiento de la estomatitis aftosa recidivante. Valoración clínica y estudios preliminares sobre células NK (CD16) y su relación con la patogenia del síndrome**

El tratamiento con **Inmunoferon®** resulta clinicamente beneficioso y con excelente tolerancia en pacientes con estomatitis aftosa recidivante.[69]

Número de brotes



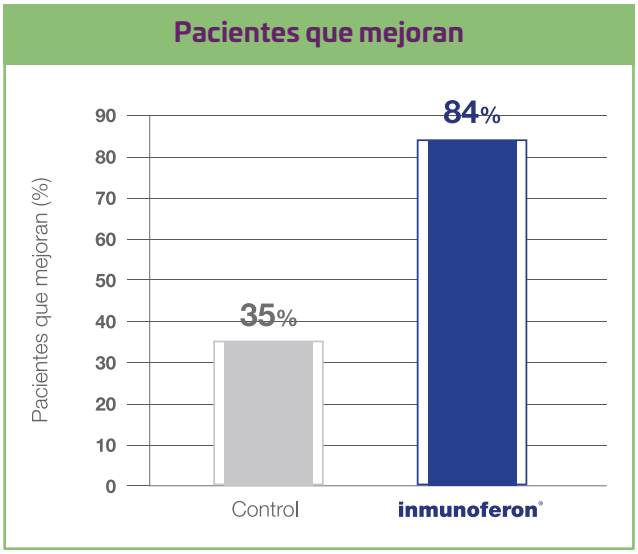
Duración de los brotes



Inmunoferon® reduce el número de brotes y su duración de forma significativa desde el primer mes.

> "Inmunoferon® incrementa el porcentaje de pacientes que respondieron clínicamente al finalizar el tratamiento."

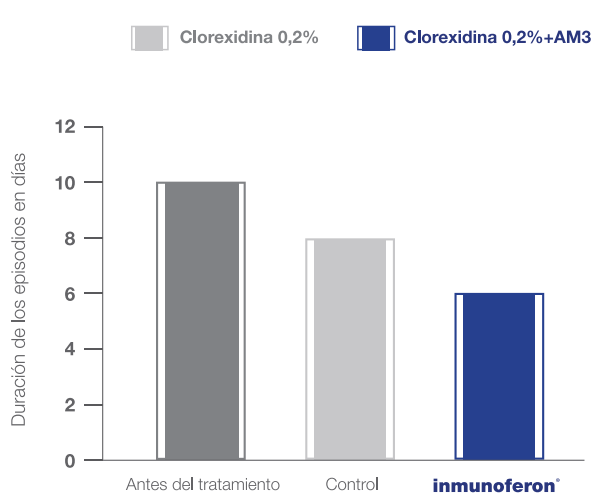
Pacientes que mejoran



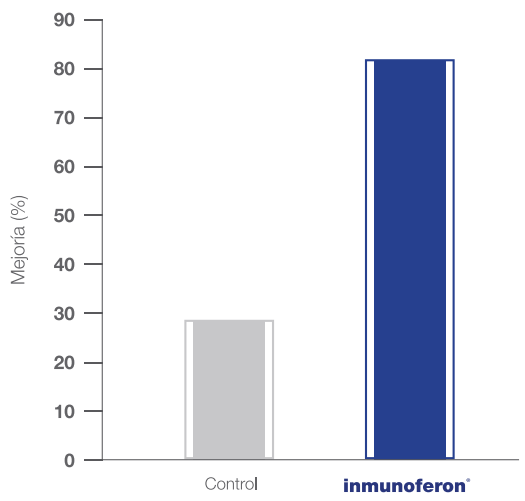
Uso de Inmunoferon® en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente en niños

Inmunoferon® reduce significativamente la duración y evolución de la enfermedad.[70]

Duración de los brotes



Mejoría clínica



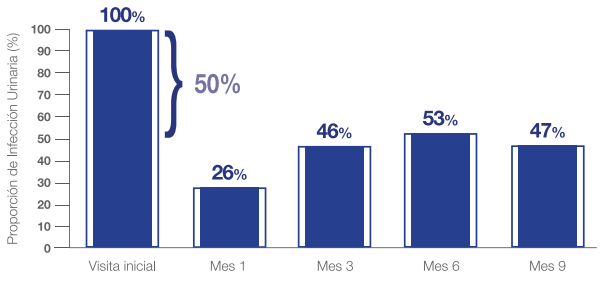
> Inmunoferon® reduce la duración de los brotes, disminuye el porcentaje de recaídas y aumenta la mejoría clínica respecto al tratamiento convencional.

4.2. Cistitis Recidivante de la mujer

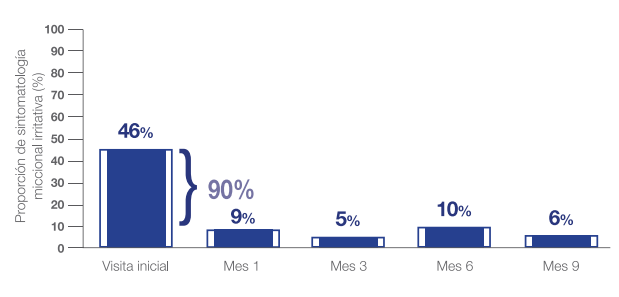
Estudio piloto del tratamiento coadyuvante de la cistitis recidivante de la mujer mediante AM3 (Inmunoferon®).

Inmunoferon® consigue una disminución de las recurrencias y un manejo más sencillo de la enfermedad por parte del paciente.[71]

Proporción de Infección Urinaria (%)



Proporción de Infección Urinaria (%)

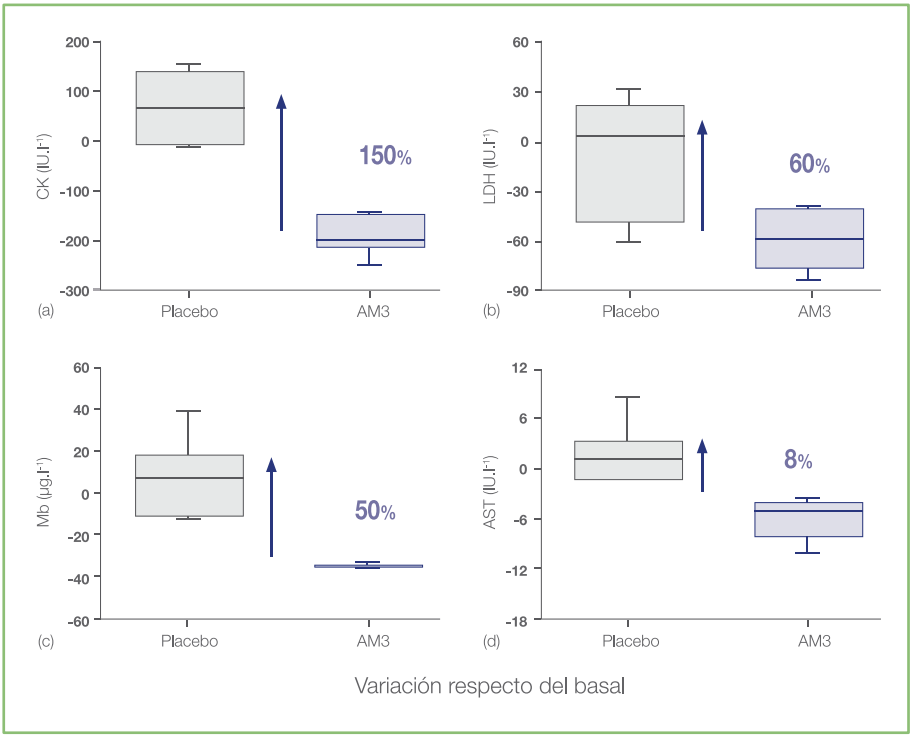


> Reduce la infección urinaria en un 50%. Inmunoferon® reduce la sintomatología miccional irritativa característica de la cistitis recidivante de la mujer en un 90%.

4.3 Deportistas de élite

Protección contra el daño muscular en deportistas de competición: el efecto del inmunomodulador AM3.

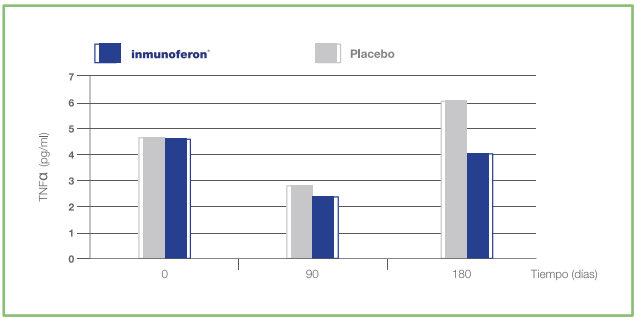
Aumento o disminucion de las concentraciones de: a) creatina quinasa (CK); b) lactato deshidrogenasa (LDH); c) mioglobina (Mb) y d) aspartato aminotransferasa (AST) despues del tratamiento durante 30 dias con placebo o Inmunoferon®.[72]

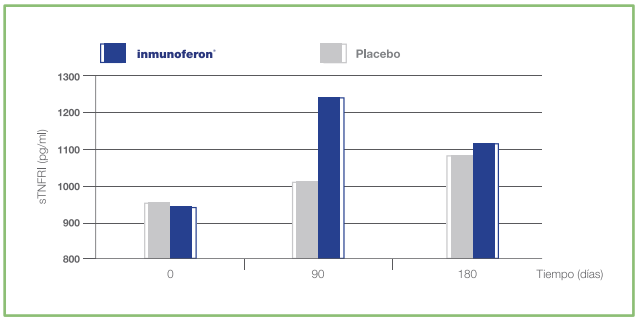


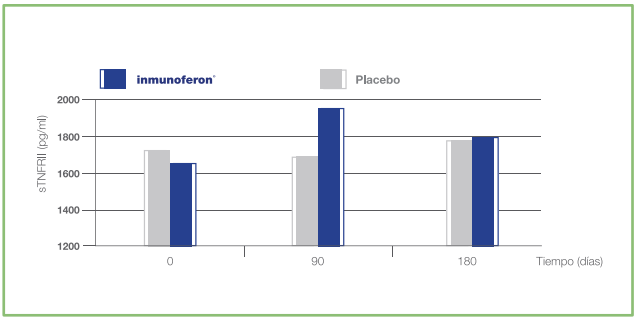
> La administración de Inmunoferon® en deportistas de élite durante la competición reduce los niveles de proteínas asociadas al daño muscular.

Modulación de TNF-α, receptores de TNF-α e IL-6 tras el tratamiento con AM3 en ciclistas profesionales

Inmunoferon® reduce la respuesta inflamatoria inducida por el ejercicio excesivo.[73]







> El tratamiento con Inmunoferon® reduce y mantiene a lo largo del periodo de entrenamiento la concentración plasmática de TNFα y al mismo tiempo acelera la producción de los receptores solubles que bloquean al TNFα (sTNFRI y II) en deportistas de élite.

RESUMEN DE LAS CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

EFECTOS INMUNOMODULADORES

Inmunoferon®, un glicoconjugado de origen natural, inhibe la producción de **TNF-α** inducido por LPS y las **respuestas inflamatorias**.

Inmunoferon® restaura las **capacidades fagocíticas** de los **macrófagos** y la actividad de las **células NK** en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Inmunoferon® inhibe la expresión de **iNOS** inducida por LPS en ratones.

El tratamiento con **Inmunoferon® restablece la deficiencia funcional** de las células T en pacientes con EPOC.

Inmunoferon®, un glicoconjugado natural, induce la maduración funcional de las **células dendríticas** humanas.

Inmunoferon® modula la capacidad de **reconocimiento de patógenos** de las células **dendríticas** al actuar sobre DC-Sign.

El modificador de la respuesta biológica **Inmunoferon®** atenúa la respuesta de las **células inflamatorias** y la **fibrosis hepática** en ratas con cirrosis biliar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guerrero A., Brieva A., Pivel JP. A new method for radioiodination of polysaccharides and its use in biodistribution studies of an immunomodulating glycoconjugate (Inmunoferon). Methods Find Exp Clin Pharmacol 2000; 22(8):621-625.
2. Varela J., et al. Identification and characterization of the peptidic component of the immunomodulatory glycoconjugate Inmunoferon. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2002; 24(8):471-480.
3. Ramiro Puig E., Perez Cano, FJ., Castellote C., Franch A., Castell M. El intestino: pieza clave del sistema inmunitario. Rev Esp Enf Dig 2008; 100(1):29-34.
4. Dinarello CA. Role of interleukin-1 and tumor necrosis factor in systemic responses to infection and inflammation. In: Inflammation: Basic principles and clinical correlates. 2nd edit. Edited by JI Gallin, IM Goldstein, and R Snyderman. Raven Press, Ltd., New York 1992; pp: 211-232.
5. Neta R. In vivo effects and interactions of recombinant interleukin-1 and tumor necrosis factor in radioprotection and in induction of fibrinogen In: Bonavida, Gifford, Kirchner, Old (edts), Tumor necrosis factor/cachectin and related cytokines. Karger, Basel 1987; pp: 246-251.
6. Barasoain I, Rejas MT, 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 1989; Abstr 37.
7. Villarrubia VG, Calvo CG, Romero Martin M, Dominguez Carmona M, Chirigos MA. AM3 (Inmunoferon) 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 Publica e Higiene. Barcelona, Octubre 1997; Abstr 253.
8. Villarrubia VG, Herrerias JM, Alvarez-Mon M, Chirigos MA. Hepatitis B virus and the inflammatory/immune response. II. A new opportunity for the treatment of chronic hepatitis B and a suggestion for the treatment of other persistent viral infections (in spanish). Rev Esp Enf Digest 1998; 90:514-22.
9. Echtenacher B, Falk W, Mannel DN, Krammer PH. Requirement of endogenous tumor necrosis factor/cachectin for recovery from experimental peritonitis. J Immunol 1990; 145:3762-3766.
10. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF, Merryweather J, Wolpe S, Milsark IW, et al. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. Science 1986; 234:470-4.
11. Burke F, Balkwill FR, Kossodo SC. Cytokines and cancer. En: Cytokines in health and disease. 2a edic. Remick DG, Friedland JS (edits). Marcel Dekker, Inc., New York 1997; pp: 563-579.
12.. Alonso JL, Morejon M, Pivel JP. AM3, a new antagonist of lipopolysaccharide (LPS) induced tumor necrosis factor (TNF) production. Immunobiol 1987;Abstr 175:F2.
13. Alonso JL, Brieva A, Garrido MC, Pivel JP. Serum of AM3-treated mice suppresses the in vitro endotoxin-induced macrophage TNF-activity. En: Proc 2nd Int Conf on Tumor Necrosis Factor and related cytokines. Napa/California (USA), Jan 15-20, 1989;Abstr WA 352.
14. Manetti R, Parronchi P, Giudizi MG, Piccinni M-P, Maggi E, Trinchieri G, et al. Natural killer-cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12] induces T helper type 1 (TH1) – specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing TH cells. J Exp Med 1993;177:1199-204.
15. Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 responses: A key role for the natural immune response? Immunol Today 1992;13:379-81.
16. Villarrubia VG. Immunity, infection and responses to vaccines. Influence of the age: The immunoneonatal and the immunosenescent phenotypes (in spanish). Inflamacion 1995;6(2):109-25.
17. Garside P, Mc Imowat A. Polarization of Th-cell responses: a phylogenetic consequence of non-specific immune defence? Immunol Today 1995;16:220-23.
18. Fearon DT, Lockley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. Science 1996; 272:50-54.
19. Villarrubia VG, Sanchez L, Alvarez-Mon M. New vaccines and the immune response (I). Immunological memory. Humoral vs cellular response (in spanish). Med Clin (Barc) 1996; 107:146-54.
20. Villarrubia VG, Sanchez L, Alvarez-Mon M. New vaccines and the immune response (and II). The environment of the antigen presentation. Adjuvants for T-helper lymphocyte cellular response (in spanish). Med Clin (Barc) 1996; 107:185-96.
21. Kobayashi M, Fitz L, Ryan M, Hewick RM, Clark SC, Chan S, et al. Identification and purification of natural killer cell stimulatory factor (NKSF), a cytokine with multiple biologic effects on human lymphocytes. J Exp Med 1989; 170:827-45.
22. Orange JS, Wang B, Terhorst C, Biron CA. Requirement for natural killer cell produced interferon gamma in defense against murine cytomegalovirus infection and enhancement of this defense pathway by interleukin-12 administration. J Exp Med 1995; 182:1045-56.
23. Perez-Garcia R, Perez-Garcia D, Verbeelen D, Bernstein ED, Villarrubia VG, Alvarez de Mon. AM3 (Inmunoferon) as an adjuvant to hepatitis B vaccination in hemodialysis patientes. Kidney Int 2002;61:1845-1852.
24. Sanchez L, Pena E, Civantos A, Sada G, Alvarez de Mon M, Chirigos MA, Villarrubia VG. AM3, an adjuvant to hepatitis B revaccination in no-responder healthy persons. J hepatol 1995,22:119-121.
25. Parham P. In: The immune system, second edition. Editorial Medica Panamericana. Madrid 2005;6:171-176.
26. Villarrubia VG. The biological response against cancer and infections. Biological Response Modifiers (in spanish). Doctoral Thesis in Preventive Medicine. Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid (Spain), 1992.
27. Rojo JM., Rejas MT., Ojeda G., Portoles P, Barasoain I. Enhancement of lymphocyte proliferation, interleukin-2 production and NK activity by Inmunoferon (AM3), a ungal immunomodulator: Variation in normal and inmunosupressed mice. Int J Immunopharmacol 1986;86:11-15.
28. Murray HW. Interferon-gamma, the activated macrophage, and host defense against microbial challenge. Ann Intern Med 1988; 108:595-608.
29. Hill HR. Modulation of host defenses with interferon-γ in pediatrics. J Infect Dis 1993; 167 : S23-S8.
30. Heath AW, Devey ME, Brown IN, Richards CE, Playfair JHL. Gamma interferon as an adjuvant in immunocompromised mice. Immunology 1989; 67:520-4.
31. Scott P. IFN-γ modulates the early development of Th1 and Th2 responses in a murine model of cutaneous leishmaniasis. J Immunol 1991; 147:3149-55.
32. Villarrubia VG, Romero Martin M, Calvo CG, Dominguez Carmona M, Chirigos MA. AM3 (Inmunoferon) potentiates the production of the adjuvant cytokines IL-12 and IFN-γ. Vaccine implications (in spanish). In: IX Congr Soc Esp Med Prevent, Salud Publica e Higiene. Barcelona (Spain), Octubre 1997; Abstr 254.
33. Moya P, Baiseras P, Barasoain I, Rojo JM, Bonda B, Alonso ML, et al. Inmunoferon (AM3) enhances the activities of early-type interferon inducers and natural killer cells. Immunopharmacol Immunotoxicol 1987;9:243-246.
34. Billiar TR. Nitric oxide. Novel biology with clinical relevance. Ann Surg 1995;221:339- 49.
35. Michel T., Feron O. Nitric oxide synthases: wich, where, how, and why? J Clin Invest 1997;100:2146-52.
36. Kubes P., Suzuki M., Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:4651-5.

BENEFICIOS CLÍNICOS

Efecto del inmunomodulador **Inmunoferon®** sobre las agudizaciones en enfermos con **bronquitis crónica**: una revisión sistemática de estudios controlados.

El tratamiento con el inmunomodulador **Inmunoferon®** mejora la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes **EPOC**.

La calidad de vida en los pacientes con **EPOC**: criterios de cuantificación y repercusiones terapéuticas.

Inmunoferon® como **adyuvante** de la **vacunación** contra la hepatitis B en pacientes en hemodiálisis.

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 **Inmunoferon®**.

Estudio piloto del tratamiento coadyuvante de la **cistitis recidivante** de la mujer mediante **Inmunoferon®**.

Efecto de **Inmunoferon®** sobre la resolución de la otitis media serosa (OMS) en pacientes pediátricos.

Protección frente al **daño muscular** en deportistas de competición: efecto del inmunomodulador **AM3**.

Modulación de **TNF-α**, **receptores** de **TNF-α** e **IL-6** tras el tratamiento con **AM3** en ciclistas profesionales.

37. Peng HB., Spiecker M., Liao JK. Inducible nitric oxide: an autoregulatory feedback inhibitor of vascular inflammation. J Immunol 1998;161:1774-7.
38. Majano P., et al. AM3 inhibits LPS-induced iNOS expression in mice. Int Immunopharmacol 2005;5:1165-70.
39. Vazquez BM., Sureda M., Rebollo J. Celulas dendriticas I: aspectos basicos de su biologia y funciones. Inmunologia 2012;31(1):21-30.
40. Corbi AL., et al. AM3 modulates dendritic cell pathogen recognition capabilities by targeting DC-SIGN. Antimicrob Agents Chemother 2007; 7:2313-2323
41. Martin-Vilchez S., et al. AM3, a natural glycoconjugate, induces the functional maturation of human dendritic cells. Br J Pharmacol 2008;1-11.
42. Skeen MJ, Miller MA, Shinnick TM, Ziegler HK. Regulation of murine macrophage IL-12 production. Activation of macrophages in vivo, restimulation in vitro, and modulation by other cytokines. J Immunol 1996; 156:1196-206.
43. Gillissen G, Breuer-Werle M. Influence of a new immunomodulator on macrophage phagocytosis in the clearance test (in spanish). Rev Clin Esp 1984;1:17-9.
44. Canavate ML, Ponton J, Amurrio C, Regulez P, Canada JL, Saura A, Cisterna Cancer R. Effect of a new immunomodulator on macrophage function in mice (in spanish). Rev Clin Esp 1984;3:159-62.
45. Larrad L, Benito R, Lasierra MP, Spreafico M, Gomez Lus R. Effect of AM3 on microbicidal capacity of splenic macrophages in mice infected with Brucella abortus (in Spanish). Infectologika 1985;1:38-40.
46. Rodriguez F, Brieva A, Tuduri P, Velasco R, Martinez A, Rodriguez-Novas G, et al. Estudio de la influencia de un nuevo farmaco sobre el sistema inmune y su relacion con la resistencia a la infeccion provocada en raton. Rev Clin Esp 1983;169:191-3.
47. Reyes E, et al. Efecto del inmunomodulador AM3 sobre las agudizaciones en enfermos con bronquitis cronica: una revision sistematica de estudios controlados. Rev Clin Esp 2004;204.466-71.
48. Alvarez-Mon M, et al. Treatment with the immunomodulator AM3 improves the Health-Related Quality of life of patients with COPD. Chest 2005;127:1212-1218.
49. Spreafico F, Luini W, Sozzani S, Sada G, Villarrubia VG. Restoration by AM3 of the NK and macrophage natural cytotoxic activities in aged and in cyclophosphamidedepressed mice. In: 5th NCI-EORTC Symp. 0n new drugs in cancer therapy. Amsterdam 22-24 Oct, 1986. Abstr 5.23.
50. Villarrubia VG, Navarro S. Inmunopatogenia del envejecimiento: el deterioro de la inmunidad innata y su repercusion sobre la inmunidad especifica. Restauracion por AM3. Rev Esp Geriatr Gerontol 2000;35(1):30-42.
51. Venge P., Rak S., Steinholtz L., Hakanson L., Linblad G. Neutrophil function in chronic bronchitis. Eur Respir J 1991;4:536-543.
52. Nielson H. Inflammatory indices in chronic bronchitis: monocyte-macrophage microbicidal activity. Agents Actions 1990;30(Suppl):213-218.
53. Prieto A, et al. Defective Natural Killer and phagocytic activities in chronic obstructive pulmonary disease are restored by Glycophosphopeptical (Inmunoferon). Am J Resp Crit Care Med 2001;163:1578-1583.
54. Heberman RB, Ortaldo JR. Natural killer cells: Their role in defenses against disease. Science 1981;214-216.
55. Garcia-Penarrubia P, Koster FT, Kelley RO, McDowell TD, Bankhurst AD. Antibacterial activity of human natural killer cells. J Exp Med 1989;169:99-113.
56. Robertson MJ, Ritz J. Biology and clinical significance of human natural killer cells. Blood 1990;76:2421-38.
57. Villarrubia VG, Moreno Koch MC, G.Calvo C, Gonzalez 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 Inmunoferon. Immunopharmac & Immunotox 1997;19:53-74.
58. Villarrubia VG, Sada G, Sozzani S, Luini W, Spreafico F. AM3 (Inmunoferon) restaura las actividades de macrofagos y celulas NK en ratones inmunocomprometidos. Oncologia 1987;10:283-291.
59. Majano P, et al. AM3 inhibits HBV replication through activation of peripheral blood mononuclear cells. Int Immunopharmacol. 2004 Jul;4(7):921-7.
60. Brieva A, et al. Immunoferon, a glycoconjugate of natural origin, inhibits LP-Sinduced TNF-alpha production and inflammatory responses. Int Immunopharmacol. 2001 Oct;1(11):1979-87.
61. Ortega del Alamo P, et al. Efecto de AM3 sobre la resolucion de la otitis media serosa (OMS) en pacientes pediatricos. Acta Otorrinolaringol Esp. 2005 Jan;56(1):1-5.
62. Hotzinger H. Estudio de un modificador de la respuesta biologica en el tratamiento de las infecciones de la esfera ORL. Acta Otorrinolaringol Esp 1988; (39)2: 135-138.
63. Albano V. Experiencia clinica con AM3 (Inmunoferon) un nuevo modificador de la respuesta biologica en la prevencion de las infecciones recidivantes de la esfera ORL. Farmacologia y Terapeutica 1990; (7): 202-206.
64. Mozota Ortiz JR. Interes terapeutico de un nuevo estimulante en patologia infecciosa en ORL. Acta Otorrinolaringol Esp 1985; (36) 5: 333-337.
65. Sanchez Palacios A, Garcia Marrero JA, Schaman F. Valoracion clinica inmunologica de un modificador de la respuesta biologica, AM3, en el tratamiento de la patología respiratoria infecciosa infantil. Allergol et Immunopathol 1992; (20) 1: 35-39.
66. Alvarez-Mon M, et al. Treatment with the immunomodulator AM3 improves the health-related quality of life of patients with COPD. Chest. 2005 Apr;127(4):1212-8.
67. Miravitlles M. et al. Efecto de AM3 sobre la calidad de vida de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva cronica en subgrupos de riesgo. Med Clin (Barc). 2008 May 17;130(18):688-92.
68. Sanz Gonzalez J. et al. Estudio multicentrico sobre la incidencia de procesos infecciosos en la poblacion laboral "PIPOL" (I). Influencia de la edad y de la vacunación antigripal y efectos del tratamiento adyuvante con AM3 (Inmunoferon). Medicina del Trabajo 2004; 13: 3-14.
69. Camacho F. et al. AM3 (modificador de la respuesta biologica) en el tratamiento de la estomatitis aftosa recidivante. Valoracion clinica y estudios preliminares sobre celulas NK (CD16) y su relacion con la patogenia del sindrome. Rev Clin Esp 1991; 188: 403-408.
70. Castillo Castillo A. et al. Uso del Inmunoferon en el tratamiento de la estomatitis aftosa recurrente en ninos. Rev Cubana Estomatol 2006; 43(3).
71. Millan Rodriguez F., Rousaud Baron A., Rousaud Baron F. Estudio piloto del tratamiento coadyuvante de la cistitis recidivante de la mujer mediante AM3 (Inmunoferon). Actas Urol Esp v.27 n.3 Madrid mar. 2003.
72. Cordova A, Martin JF, Reyes E, Alvarez-Mon M. Protection against muscle damage in competitive sports players: the effect of the immunomodulator AM3. J Sports Sci. 2004 Sep;22(9):827-33.
73. Cordova 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. 2015 Apr;55(4):345-51.

cantabria labs
STANGEST

Stangest, SL. Ctra. del Pla de Santa Maria nº 285
43800 Valls (España)

Tel. 977 604 651
stangest@stangest.com

www.stangest.com