



RESUMEN DE PUBLICACIONES MEDICAS SOBRE **IMMUNOCAL**[®]



1- COMPETENCIA ENTRE EL SISTEMA INMUNITARIO Y LOS MÚSCULOS ESQUELÉTICOS POR LOS PRECURSORES DEL GLUTATIÓN: PATOGÉNESIS DEL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

G. Bounous¹, J Molson²

¹Ex profesor del Departamento de Cirugía, Universidad McGill e Investigador de carrera en el Medical Research Council of Canada

²Campeón de ciclismo 1994, en Quebec. Prueba cronometrada y en ruta

RESUMEN: El síndrome de fatiga crónica (SFC) se asocia típicamente o se presenta como consecuencia de alguna infección identificada o hipotética. Se han demostrado anomalías tanto de la inmunidad celular como humoral en una proporción sustancial de pacientes con el SFC. Los hallazgos más consistentes están relacionados con deficiencias en la respuesta de los linfocitos a los mitógenos. Como antioxidante, el glutatión (GSH) es esencial para permitir a los linfocitos expresar todo su potencial sin ser obstaculizados por la oxidación radical. Por lo tanto, el reto prolongado de inmunocitos puede llevar a una disminución de

GSH celular. Visto que el GSH también es esencial para la contracción muscular aeróbica, se puede desarrollar una competencia indeseada por los precursores del GSH entre el sistema inmunitario y el sistema muscular. Es razonable que la prioridad del sistema inmunitario para la supervivencia del huésped provoque a esta área vital la disminución continua de los precursores del GSH, restringiendo así el suministro de los precursores del GSH en los músculos esqueléticos como para mantener un metabolismo aeróbico normal, lo que da como resultado una fatiga que con el tiempo se convierte en mialgia. © 1999 Harcourt Publishers Ltd.

INVESTIGACIÓN Contra el cáncer 15: 2643-2650, 1995

2- EL USO DE UN CONCENTRADO DE PROTEÍNA DE SUERO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CARCINOMA METASTÁSICO: ESTUDIO CLÍNICO DE FASE I-II

RENEE S. KENNEDY¹, GEORGE P. KONOK¹, GUSTAVO BOUNOUS², SYLVAIN BARUCHEL³
y TIMOTHY D.G. LEE⁴

¹Departamento de Cirugía, Universidad Dalhousie, Halifax, Nueva Escocia:

²Departamento de Cirugía, Universidad McGill, Montreal, Quebec

³Departamento de Pediatría y Oncología, Universidad McGill, Montreal, Quebec

⁴Departamento de Inmunología y Microbiología, Universidad Dalhousie, Halifax, Nueva Escocia, Canadá

SÍNTESIS: La concentración de glutatión (GSH) es alta en la mayoría de las células de los tumores y esto puede constituir un factor importante en la resistencia a la quimioterapia. Algunos experimentos previos in-vitro y en animales han demostrado una respuesta diferencial del tumor versus células normales en varios sistemas de entrega de cisteína. Más específicamente, un ensayo in-vitro demostró que en concentraciones que inducen la síntesis del GSH en las células humanas normales, un concentrado especialmente preparado de proteínas de suero, Immunocal™, produjo desgaste de GSH e inhibición de la proliferación en células humanas de cáncer de mama. Basados en esta información, se

suministraron 30 gramos diarios de este concentrado de proteína de suero durante seis meses a cinco pacientes con carcinoma metastásico del seno, uno del páncreas y uno del hígado. En seis de los pacientes, los niveles de concentración de GSH en los linfocitos estuvieron substancialmente por encima de la normal desde el principio, reflejando altos niveles de GSH en los tumores. Dos de los pacientes (#1, #3) mostraron signos de regresión del tumor, normalización de las cantidades de hemoglobina y de linfocitos periféricos y una disminución sustancial de los niveles de GSH en los linfocitos hacia lo normal. Dos de los pacientes (#2, #7) mostraron una estabilización del tumor y un aumento en los

niveles de hemoglobina. En tres de los pacientes (#4, #5, #6) la enfermedad progresó con una tendencia hacia mayores niveles de GSH en los linfocitos. Estos resultados indican que el

concentrado de proteína de suero puede disminuir las células de GSH en los tumores y por lo tanto hacerlas más vulnerables a la quimioterapia.

Clin Invest Med, 16: 204-209, 1993

3- PROTEÍNAS DE SUERO COMO SUPLEMENTO ALIMENTICIO EN INDIVIDUOS SEROPOSITIVOS AL VIH

G. Bounous, S. Baruchel, J. Falutz, P. Gold

Departamentos de Cirugía y Medicina, Hospital General de Montreal y Universidad McGill, Montreal, Quebec

SÍNTESIS – Basados en los numerosos experimentos en animales, se llevó a cabo un estudio piloto para evaluar el efecto de la proteína de suero dietética, no desnaturalizada, biológicamente activa en individuos seropositivos al VIH por un periodo de 3 meses. El concentrado de proteína de suero se preparó de tal forma que la mayoría de las proteínas sensibles al calor, tales como la seroalbúmina que contiene 6 grupos de glutamilstina, permanecieran en su forma no desnaturalizada. El polvo de proteína de suero disuelto en la bebida de preferencia del paciente era ingerido en frío en cantidades que fueron aumentando progresivamente de 8.4 a 39.2 g diarios. Los pacientes que tomaron la proteína de suero no presentaron efectos secundarios. En los tres pacientes cuyo peso había estado estable durante los últimos 2 meses, obtuvieron un aumento de peso considerable de entre 2 y 7 kg, con 2 de los pacientes que lograron alcanzar su peso ideal. Las proteínas de suero, incluyendo la albúmina permanecieron estables, dentro de los niveles normales indicando que el suministro de

proteínas en sí no fue la causa del aumento de peso. Al inicio del estudio, el contenido de glutatión en las células mononucleares estaba, como se esperaba, por debajo de los valores normales en todos los pacientes. Después del periodo de 3 meses, los niveles de GSH aumentaron y en uno de los casos incrementó en un 70% hasta alcanzar los niveles normales. El aumento de peso observado en estos pacientes no tuvo relación directa con el aumento de energía o el consumo de proteínas.

En conclusión, esta información preliminar indica que, en los pacientes que pueden mantener un consumo adecuado de calorías, la complementación con un concentrado de proteína de suero “bioactivo” como porción significativa del consumo total de proteínas puede ayudar a aumentar el peso corporal y muestra un incremento en el contenido de glutatión (GSH) en las células mononucleares hacia los niveles normales. Este estudio piloto servirá como base para un estudio clínico mucho más extenso.

4- LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LAS PROTEÍNAS NO DESNATURALIZADAS DE SUERO DIETÉTICO: EL PAPEL DEL GLUTATIÓN.

G. Bounous, P. Gold

Departamento de Cirugía, Hospital General de Montreal, Instituto de Investigación, Quebec

SÍNTESIS – Este estudio comparó los efectos de diferentes fuentes de concentrado de proteína de suero (dieta de 20 g/100 g) y de caseína en el contenido de glutatión en el bazo, el hígado y el corazón de ratones C3H/HeJ, y en la respuesta inmunitaria de las células del bazo a glóbulos rojos de ovejas. La curva de peso corporal fue similar en todos los grupos. Nuestros datos indican que la respuesta inmunitaria humoral es mayor en los ratones alimentados con el concentrado de proteína de suero alimenticio mostrando la mayor solubilidad (composición no desnaturalizada) y

una mayor concentración relativa de proteínas ricas en cistina que son sensibles al calor. Además, los ratones alimentados con este concentrado de proteína de suero mostraron mayores concentraciones de glutatión de los tejidos. La presencia en la fracción de la seroalbúmina de grupos de glutamilstina (raros en las proteínas de los alimentos) y el enlace intramolecular específico relacionado con la conformación no desnaturalizada de la molécula se consideran factores clave en la actividad promotora del glutatión de la mezcla proteínica.

5- LAS PROTEÍNAS DE SUERO EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER

G. Bounous*, G. Batist** y P. Gold***

**Profesor de Cirugía, Universidad McGill e Investigador de Carrera del Medical Research Council of Canada,*

***Director de Terapias Experimentales, Departamento de Oncología, Universidad McGill,*

****Presidente del Departamento de Medicina, Universidad McGill y Médico en Jefe del Hospital General de Montreal*

SÍNTESIS – Algunos estudios epidemiológicos y experimentales sugieren que los productos alimenticios derivados de la leche pudieran producir un efecto inhibitorio en el desarrollo de varios tipos de tumores. Algunos experimentos recientes en roedores indican que la actividad anti-tumores de los productos lácteos se encuentra en la fracción proteínica, y más específicamente en la proteína de suero de la leche. Tanto nosotros como otros investigadores hemos demostrado que las

dietas de proteínas de suero dan como resultado el aumento en la concentración de glutatión (GSH) en un amplio número de tejidos, y que algunos de los efectos benéficos en el consumo de la proteína de suero son eliminados por la inhibición de la síntesis del GSH. La proteína de suero es particularmente rica en substratos para la síntesis del GSH. Así, proponemos que la proteína de suero podría estar ejerciendo un impacto en la carcinogénesis al mejorar la concentración de GSH.

6- LAS PROTEÍNAS ALIMENTICIAS DE LA LECHE INHIBEN EL DESARROLLO DEL CÁNCER INDUCIDO POR DIMETILHIDRAZINA

R. Papenburg^a, G. Bounous^a, D. Fleischer^a, P. Gold^b

Departamentos de ^aCirugía y ^bMedicina, Hospital General de Montreal y Universidad McGill, Montreal, Quebec, Canadá

SÍNTESIS: En este estudio se investigó la influencia de dos dietas formuladas con un contenido de 20 g/100 g una de concentrado de proteína de suero y otra de caseína, con relación al alimento para ratones Purina aplicado a ratones A/J con carcinoma en el colon inducido por 1.2 dimetilhidrazina (DMH). Cuatro semanas después del 24° tratamiento con la DMH, la incidencia del tumor y del área del tumor en los ratones alimentados con proteína de suero fue substancialmente menor comparado con los grupos alimentados con caseína o con Purina. El grupo alimentado con Purina mostró el mayor crecimiento en el tumor. Al final del experimento, todos los animales que habían sido alimentados

constantemente con proteína de suero permanecieron vivos mientras que el 33% de los alimentados con caseína o Purina murieron. Los animales alimentados con Purina durante 20 semanas y después alimentados con alguna dieta de proteína de leche por 8 semanas más, exhibieron una disminución en los tumores comparados continuamente con la dieta de Purina. Los pesos corporales fueron siempre similares en todos los grupos. En conclusión, una dieta de proteína de suero parece influir significativamente tanto en el desarrollo de tumores en el colon inducidos químicamente como en la supervivencia a corto plazo de los ratones.

CLIN INVEST MED, 12: 343-349, 1989

7- LA INFLUENCIA DE LA PROTEÍNA DE SUERO EN EL GLUTATIÓN DE LOS TEJIDOS Y LAS ENFERMEDADES DE LA VEJEZ

Gustavo Bounous^{1,2}, Francine Gervais^{1,3}, Victor Amer^{1,3}, Gerald Batist³, y Phil Gold^{1,3}

Hospital General de Montreal, Instituto de Investigación¹ y la Universidad McGill, Departamentos de Cirugía², y Medicina³

SÍNTESIS: En este estudio se compararon los efectos de una dieta rica en proteína de suero (20 g / 100 g), con una dieta rica en caseína o alimento para ratones Purina (20 g / 100 g), con respecto al contenido de glutatión en el hígado y el corazón y la sobrevivencia de ratones machos C57BL / 6 NIA ya viejos. El estudio se realizó durante un periodo de observación limitado de 6.3 meses. En los ratones alimentados con la dieta rica en proteína de suero, de edades entre los 17 y 20 meses, se observó un mejoramiento en el contenido de glutatión en los tejidos del corazón y el hígado muy por encima de los valores correspondientes a los de los ratones alimentados con dietas de caseína o de Purina. Los ratones alimentados con proteína de suero al inicio de su vejez, mostraron una mayor

longevidad comparados con los alimentados con Purina durante el periodo de observación de 6.3 meses extendiendo su longevidad de 21 meses (correspondiente a la edad humana de 55 años) a una edad de 26 a 27 meses (correspondiente a la edad humana de 80 años), durante cuyo periodo se observó un 55% de mortalidad. El periodo de supervivencia correspondiente a los ratones alimentados con caseína fue casi idéntico al de los ratones alimentados con Purina. Las curvas de peso corporal fueron similares en los tres grupos de control. Por lo tanto, una proteína de suero parece mejorar la concentración de glutatión en el hígado y el corazón en ratones en envejecimiento y aumentar la longevidad durante el periodo de observación de 6.3 meses.

8- LA PROPIEDAD MEJORADORA DEL SISTEMA INMUNITARIO DE LA PROTEÍNA DE SUERO EN RATONES: EL PAPEL DEL GLUTATIÓN

G. Bounous, G. Batist, P. Gold

Hospital General de Montreal, Quebec

SÍNTESIS: La respuesta inmunitaria de las células del bazo a los glóbulos rojos de ovejas inyectados en ratones C3H/HeJ alimentados con una dieta de 20 g de proteína de suero por cada 100 g de alimento es substancialmente mayor a la de los ratones alimentados con una dieta equivalente de caseína de una eficacia nutricional equivalente. El presente estudio indica que el efecto de mejoramiento del sistema inmunitario de la proteína de suero depende del patrón general de aminoácidos resultante de la contribución de todos sus componentes proteínicos. La proteína de suero contiene mayores cantidades de cisteína que de caseína y la caseína comestible es considerada como un sustrato limitante en la síntesis del glutatión necesario para la proliferación de los linfocitos. Nuestros estudios demuestran que el mejoramiento de la respuesta inmunitaria humoral está asociado con una producción mayor y más

constante de glutatión durante la expansión clónica de linfocitos dirigida por los anticuerpos en los ratones alimentados con proteína de suero, en comparación con los ratones alimentados con la dieta de caseína o de caseína enriquecida con cisteína. Por lo tanto, la eficacia de la cisteína comestible en la producción de niveles superiores de glutatión es mayor cuando se consume en la proteína de suero que cuando se consume como cisteína libre. La administración de sulfoximina homocisteína S-(n-butyl) que reduce los niveles de glutatión esplénico a la mitad, produce un descenso de 4 a 5 en la respuesta inmunitaria humoral en los ratones alimentados con una dieta de proteína de suero. Eso constituye una evidencia adicional del importante papel del glutatión en el efecto de mejoramiento del sistema inmunitario de la proteína de suero.

CLINICAL AND INVESTIGATIVE MEDICINE, VOL. 11, No. 4, pp 271-278, 1988.

9- LA PROPIEDAD MEJORADORA DEL SISTEMA INMUNITARIO DEL CONCENTRADO DE PROTEÍNA DE SUERO

Gustavo Bounous^{1,2}, Patricia A.L. Kongshavn^{1,3} y Phil Gold^{1,4}

¹ *Hospital General de Montreal, Instituto de Investigación,* ² *Departamentos de Cirugía,* ³ *Fisiología y*
⁴ *Medicina, Universidad McGill, Montreal, Quebec*

(MANUSCRITO ORIGINAL PRESENTADO EL 22 DE OCTUBRE DE 1987; ACEPTADO EN SU FORMA REVISADA EL 25 DE ENERO DE 1988)

SÍNTESIS: Se observó que la respuesta de las células formadoras de placa a los glóbulos rojos de ovejas era mejor en los ratones alimentados con una fórmula de 20 g de lactoalbúmina/100 g en comparación con los ratones alimentados con fórmulas equivalentes de una eficacia nutricional similar con un contenido de 20 g/100 g de caseína, proteína de soya, trigo o maíz, albúmina de huevo, proteína de res o pescado, *Spirulina maxima*, o *Scenedesmus protein*, o alimento para ratones Purina. El efecto se pudo observar después de 2 semanas y permaneció por los menos durante las 8

semanas del tratamiento dietético. Mezclar lactoalbúmina con proteína ya sea de soya o de caseína en una fórmula dietética de 20 g de proteína / 100 g mejoró significativamente la respuesta inmunitaria comparada con la respuesta obtenida en los ratones alimentados con dietas que contenían el 20% de proteína de soya o caseína.

Palabras clave: proteína de suero alimenticio, respuesta inmunitaria humoral.

10- LAS PROTEÍNAS ALIMENTICIAS DEL SUERO INHIBEN EL DESARROLLO DEL CÁNCER INDUCIDO POR DIMETILHIDRAZINA

G. Bounous*, R. Papenburg*, P.A.L Kongshavn**, P. Gold† y D. Fleiszer*

Departamento de Cirugía, Fisiología** y Medicina†, Hospital General de Montreal y Universidad McGill*

SÍNTESIS: El presente estudio investiga la influencia de dos fórmulas dietéticas con un contenido del 20% de concentrado de proteína de suero o caseína o alimento para ratones Purina en la capacidad de respuesta inmunitaria humoral y de cancerogénesis en el colon inducida por dimetilhidrazina en ratones A/J. Después de 20 semanas de tratamiento con dimetilhidrazina, el número de células formadoras de placa por bazo, después de inoculación intravenosa con 5×10^6 glóbulos rojos de ovejas, fue casi tres veces mayor en el grupo alimentado con proteína de suero que en los ratones alimentados con caseína aunque ambos valores estuvieron substancialmente por debajo de la normal. Después de 24 semanas de tratamiento con dimetilhidrazina, la incidencia de

tumores en los ratones alimentados con proteína de suero fue considerablemente menor que en los ratones alimentados con caseína o con Purina. De igual manera, el área del tumor fue menor en el grupo alimentado con proteína de suero comparado con los otros dos grupos mostrando una ligera diferencia entre el grupo alimentado con caseína y el alimentado con Purina. Las curvas de peso corporal fueron similares en los tres grupos de control.

En conclusión, una dieta de proteína de suero parece reducir significativamente la incidencia y crecimiento de tumores del colon inducidos químicamente en ratones.

J. NUTR. 115: 1409-1417, 1985

11- MECANISMO DE RESPUESTA DE CÉLULAS B ALTERADAS INDUCIDA POR CAMBIOS EN EL TIPO DE PROTEÍNA ALIMENTICIA EN RATONES

G. Bounous, N. Shenouda,* P.A.L. Kongshavn† y D.G. Osmond*

*Departamento de Cirugía, Centro Hospitalario Universitario, Sherbrooke, Quebec, Canadá, J1H 5N4; *Departamento de Anatomía, Universidad McGill, Montreal, Quebec, Canadá, H3A 2B2; y †Departamento de Fisiología, Universidad McGill, Montreal, Quebec, Canadá, H3A 2B2*

SÍNTESIS: Se ha investigado el efecto de dietas con el 20% de lactoalbúmina (L) o caseína (C) o de dietas no purificadas (NP) en la capacidad de respuesta inmunitaria en ratones C57B1/6J, C3H/HeJ y BALB/cJ midiendo la respuesta ante los antígenos T independientes TNP-Ficoll. Para investigar la posible influencia del tipo de proteína alimenticia en el suministro de linfocitos B, se ha examinado la producción de linfocitos en la médula ósea a través de un ensayo de radio copia de la renovación de pequeños y un ensayo inmunofluorescente inhibidor de mitosis de células pre-B y su proliferación. La respuesta humoral de todos los ratones alimentados con la dieta L fue superior a la de los ratones alimentados con las dietas C o NP. Se observó un efecto similar en los ratones F₁ (CBA/N x DBA/2J) portadores del defecto *xid*

siguiendo el desafío de los glóbulos rojos de ovejas (GRO). Se notó un efecto mucho mayor de la dieta L en ratones F₁ (DBA/2J x CBA/N) normales después de su inmunización con GRO, sin embargo, en contraste, la producción de linfocitos B a la gran escala normal dentro de la médula ósea de los ratones fue independiente del tipo de proteína alimenticia ingerida. El tipo de proteína alimenticia no influyó en el nivel de minerales y oligo-metales en la sangre. El perfil de aminoácidos libres de plasma esencialmente se ajustó a la composición de aminoácidos de la proteína ingerida sugiriendo que los cambios en el perfil de los aminoácidos en plasma pueden ser un factor crucial en el aumento o reducción de la respuesta de las células B dependientes de la dieta. Los descubrimientos indican que los efectos observados

del tipo de proteína alimenticia en la capacidad de respuesta inmunitaria humoral no se ejercen centralmente en el ritmo de producción de linfocitos B primarios en la médula ósea, pero pueden reflejar cambios ya sea en la capacidad de respuesta funcional de los linfocitos B mismos o en

el proceso que lleva a su activación y diferenciación en los tejidos periféricos linfoides.

PALABRAS CLAVE: DIETA – PROTEÍNA – INMUNIDAD – RESPUESTA DE LAS CÉLULAS B - RATONES

J. NUTR. 115: 1403-1408, 1985.

12- EFECTO DIFERENCIAL DE UN TIPO DE PROTEÍNA ALIMENTICIA EN LAS RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS DE LAS CÉLULAS B Y T EN LOS RATONES

Gustavo Bounous y Patricia A.L. Kongshavn*

*Centro Hospitalario Universitario, Sherbrooke, Quebec, Canadá, J1H 5N4 y *Instituto de Investigación del Hospital General de Montreal y Departamento de Fisiología, Universidad McGill, Montreal, Quebec, Canadá, H3G 1Y6*

SÍNTESIS: El efecto de 20 g/100 g de proteína alimenticia de lactoalbúmina (L), caseína (C), soya (S) y trigo (W) en la respuesta inmunitaria de ratones C3H/HeN ha sido investigada midiendo la respuesta inmunitaria humoral con el antígeno independiente de la célula T, TNP-Ficoll. Se encontró que la respuesta inmunitaria humoral de los ratones que habían sido alimentados con la dieta L era mayor que la de los ratones alimentados con las dietas C, S y W. Por otro lado, la hipersensibilidad tipo retrasada y las respuestas mitógenas de las células esplénicas a la J. NUTR. 113: 1415-1421, 1983
J. NUTR. 113: 1415-1421, 1983

fitohemaglutinina y concanavalina A no difirieron entre los ratones que se alimentaron con las distintas dietas. Similarmente, el tipo de dieta no pareció influir en la resistencia del huésped a la *Salmonella typhimurium*. Se ha postulado que el tipo de proteína en la dieta influye directamente la capacidad intrínseca de los linfocitos B para responder a un estímulo inmunogénico.

Palabras clave: dieta * proteína * inmunidad * ratones

13- INFLUENCIA DE UN TIPO DE PROTEÍNA ALIMENTICIA EN EL SISTEMA INMUNITARIO DE LOS RATONES

G. Bounous, L. Létourneau y P.A.L. Kongshavn†

Centro Hospitalario Universitario, Sherbrooke, Quebec, Canadá; J1H 5N4 y †Instituto de Investigación del Hospital General de Montreal y Departamento de Fisiología, Universidad McGill, Montreal, Quebec, Canadá, H3G 1Y6

SÍNTESIS: El efecto de cantidades graduadas de una dieta de proteína de lactoalbúmina (L), caseína (C), soya (S), trigo (W) y alimento para ratones Purina (reserva dietética) en la respuesta inmunitaria de ratones C3H/HeN ha sido investigada midiendo la respuesta humoral inmunológica específica a glóbulos rojos de ovejas (SRBC) y glóbulos rojos de caballos (HRBC), así como la respuesta no específica de la célula esplénica a la fitohemaglutinina (PHA) y

concanavalina A (Con A) tras la estimulación con *Mycobacterium bovis*, cepa BCG. La eficiencia nutricional de estas dietas fue normal y similar. Se encontró que la respuesta inmunológica de los ratones alimentados con dietas L, era cinco veces mayor que la de los ratones alimentados con las dietas C correspondientes. La respuesta inmunitaria humoral de los ratones alimentados con dietas C, S, y W fue substancialmente menor a la de los ratones nutridos con alimento para ratones, mientras que la

de los ratones alimentados con dieta L fue mayor. El efecto inmunitario de todas las proteínas sometidas a prueba descrito anteriormente se obtuvo en una cantidad de 20 g/100 g de concentración sin ningún otro incremento con 30- y 40 g/100 g de proteína en la dieta. La respuesta mitógena al PHA y con A en los ratones alimentados con una dieta L fue sólo ligeramente mayor que la de los ratones alimentados con dieta

C. Se notó una mínima diferencia en la respuesta inmunitaria entre los ratones alimentados con dietas proteínicas C, S o W. El principal factor responsable del efecto inmunitario observado no parece ser únicamente la disponibilidad o concentración de aminoácidos esenciales sino más bien el efecto combinado de la distribución del aminoácido específico en la proteína.

MINERVA DIETOL GASTROENTEROL 35(4): 241-5, 1989

14- CAMBIOS EN INMUNOGLOBULINAS A DE SECRECIONES BILIARES EN RATONES ALIMENTADOS CON PROTEÍNAS DE SUERO

Costantino AM, Balzola F, Bounous G.

Se ha demostrado que una dieta de proteínas de suero aumenta la respuesta esplénica inmunitaria a glóbulos rojos de ovejas (SBRC) en ratones. Este estudio se diseñó para investigar la influencia del tipo de proteína alimenticia en la IgA de las secreciones biliares. Los ratones A/J se alimentaron con dietas de fórmulas definidas que contenían 20% de proteína de suero o 20% de caseína. Otro grupo fue alimentado con alimento para ratones Purina. Después de 3 semanas de tratamiento dietético se registró el peso corporal de cada ratón y se les extirpó la vesícula biliar para analizar el

contenido completo por medio de ELISA y poder determinar la secreción S-IgA. Las curvas en el peso corporal fueron muy similares en todos los grupos dietéticos; aparecieron niveles biliares más altos de S-IgA en los ratones alimentados con proteína de suero lácteo que en los ratones alimentados con caseína (p menos de 0.025) o purina (p menos de 0.025). El tipo de proteína dietética podría tener una influencia directa en la respuesta inmunitaria en el tracto gastrointestinal, sin afectar el peso corporal.

OXIDATIVE STRESS, CELL ACTIVATION AND VIRAL INFECTION • C. PASQUIER ET AL. (EDS) • ©1994 BIRKHÄUSER VERLAG BASEL/SWITZERLAND

15- LUGAR PARA UNA TERAPIA ANTIOXIDANTE EN CASO DE INFECCIÓN CON EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

S. Baruchel^{1,2} G. Bounous², P. Gold²

¹Universidad McGill, Depto. de Pediatría; Centro del SIDA McGill. Montreal. Qc. H3H 1P3, Canadá

² Universidad McGill, Depto. de Medicina; Centro del SIDA McGill. Montreal. Qc. H3G 1A4, Canadá

SÍNTESIS: El estrés oxidativo, un activador muy conocido de replicación de VIH *in vitro*, juega un papel potencial como co-factor en el progreso de la enfermedad del VIH. Los argumentos que apoyan el papel del estrés oxidativo como co-factor en la activación del VIH se resumen en esta reseña. Se discute el papel de los antioxidantes intracelulares tales como el glutatión (GSH), medicamentos y

agentes nutracéuticos que promueven la síntesis del GSH. La reseña incluye también los resultados tempranos de las intervenciones nutricionales basadas en una dieta enriquecida con IMMUNOCAL™, un concentrado de proteína de suero lácteo preparado de manera exclusiva.

16- INFLUENCIA DE PROTEÍNAS ALIMENTICIAS EN EL SISTEMA INMUNITARIO DE LOS RATONES¹

G. Bounous^{2o} y PAL Kongshavn†

^oCentro Hospitalario Universitario, Sherbrooke, Quebec, Canadá, J1H 5N4 e †Instituto de Investigación del Hospital General de Montreal y Departamento de Fisiología, Universidad McGill, Montreal, Quebec, Canadá, H3G 1Y6

SÍNTESIS: El efecto de cantidades graduadas de lactoalbúmina dietética (L) y caseína (C) que se hidrolizan en la respuesta inmunitaria de ratones de cepa C3H/HeN y DBA/2 ha sido investigado midiendo tanto la respuesta inmunitaria humoral específica a glóbulos rojos de ovejas (SRBC) como la respuesta celular esplénica no específica a la fitohemaglutinina, concanavalina A y el lipopolisacárido *Escherichia coli* después de un simulacro con *Mycobacterium bovis* de cepa BCG. La eficiencia nutricional de estas dietas fue similar con niveles de aminoácidos tanto al 12 como al 28%. Se encontró que la respuesta inmunitaria de los ratones alimentados con dietas L eran significativamente mayores a las de los ratones alimentados con las dietas C correspondientes, especialmente al nivel del 28%. Además, en los ratones alimentados con dieta L, incrementando la concentración de aminoácidos en la dieta del 12 al

28% mejoró en gran medida la capacidad de respuesta inmunitaria en ambos parámetros evaluados. En los ratones alimentados con dieta C, se notó una mejoría comparable de la capacidad de respuesta mitógena con un incremento en el nivel de aminoácidos en la dieta, pero no se presentó ningún cambio en la respuesta inmunitaria humoral. El mejoramiento de la capacidad de respuesta inmunitaria observada en ratones alimentados con la dieta L al 28% fue reducida moderadamente añadiendo fenilalanina a la dieta, indicando que el nivel más bajo de este aminoácido en la proteína L podría ser considerable. Estos efectos dietéticos en la capacidad de respuesta inmunitaria fueron sorprendentemente similares en ambas cepas de los ratones sometidos a las pruebas.

PALABRAS CLAVE: dieta – proteína – inmunidad – ratones

THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES, 144: 281, 1981

17- INFLUENCIA DEL HIDROLIZADO DE LACTOALBÚMINA ALIMENTICIA EN EL SISTEMA INMUNITARIO DE RATONES Y LA RESISTENCIA A LA SALMONELOSIS

G. Bounous, M.M. Stevenson*, P.A.L. Kongshavn†

*Centro Hospitalario Universitario, Sherbrooke, Quebec, Canadá; *Instituto de Investigación del Hospital General de Montreal y †Universidad McGill, Montreal, Quebec, Canadá*

SÍNTESIS: En el presente estudio investigamos el efecto de cuatro semanas de tratamiento empleando una dieta con contenido de hidrolizado de lactoalbúmina (LAH: Nestlé, Vevey, Switzerland) en la respuesta inmunitaria de ratones C3H/HeN. Nuestros datos indican que era posible incrementar el nivel de este tipo de proteína en la dieta por

encima de los requerimientos mínimos (12% LAH) y producir así una mayor capacidad de respuesta inmunitaria humoral y resistencia a la salmonelosis.

Lactoalbúmina = Concentrado de proteína de suero lácteo

18- EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON UN DONADOR DE CISTEÍNA EN EL DESEMPEÑO MUSCULAR

LC Lands, MD, PhD*†, VL Grey, PhD†‡, AA Smountas, BSc*

**Division of Respiratory Medicine, † Department of Pediatrics, ‡Department of Biochemistry, McGill University Health Centre-Montreal Children's Hospital, Montreal, Quebec, Canada*

SÍNTESIS: El estrés oxidante contribuye a la fatiga muscular. El glutatión (GSH) es el principal antioxidante celular y su biosíntesis depende de la disponibilidad de la cisteína. Partimos de la hipótesis que la suplementación con un donador de cisteína con base en suero (Immunocal (HMS90)), diseñado para aumentar el GSH intracelular, mejoraría el desempeño. Se estudiaron a 10 jóvenes adultos saludables (10 m) antes y después de 3 meses de recibir la suplementación ya sea con Immunocal (20 gr/día) o con placebo de caseína. El desempeño muscular se midió a través de un test de ciclo isocinético de toda la pierna, en el que se medía la Potencia Máxima y la Capacidad de Trabajo en 30 segundos. Se consideró el GSH de los linfocitos como indicador del GSH en los tejidos. No hubo diferencias de base (edad, estatura, peso, porcentaje de peso ideal, Potencia Máxima, Capacidad de Trabajo en 30 segundos). Se analizó

la información del seguimiento de los 18 sujetos (9 con Immunocal, 9 con placebo). Tanto la Potencia Máxima (media±: 13±3.5%, p<0.02) como la Capacidad de Trabajo en 30 segundos (13±3.7%, p<0.03) aumentaron significativamente en el grupo con Immunocal, sin que se observara ningún cambio (2±9.0 and 1±9.3%) en el grupo con placebo. De la misma manera, incrementó significativamente el nivel de GSH en los linfocitos en el grupo con Immunocal (35.5±11.04%, p<0.02), mientras que no se observó cambio alguno en el grupo con placebo (-0.9±9.6%). Esto constituye el primer estudio en demostrar que la suplementación prolongada con un producto designado para aumentar las defensas antioxidantes mejoró el desempeño volitivo.

Palabras clave: estrés oxidante, ejercicio

ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN EN "CHEST"

19- TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA OBSTRUCTIVA CON SUPLEMENTO PROTEÍNICO DE DONADOR DE CISTEÍNA: INFORME DEL CASO

Bryce Lothian, MD*, Vijaylaxmi Grey, PhD*†, R. John Kimoff, MD‡, Larry Lands, MD, PhD*§

**Departamento de Pediatría, †Departamento de Bioquímica, §División de Medicina Respiratoria, Centro de Salud de la Universidad McGill, Hospital Infantil de Montreal, Montreal, Quebec, Canadá*

‡ División de Medicina Respiratoria, Centro de Salud de la Universidad McGill - Hospital Royal Victoria, Montreal, Quebec, Canadá

SÍNTESIS: En la enfermedad respiratoria obstructiva, el desequilibrio oxidante/antioxidante puede ocurrir como resultado de una inflamación permanente. El glutatión juega un papel muy importante en la protección antioxidante pulmonar. Como alternativa o complemento a una terapia anti-inflamatoria, aumentar la protección antioxidante podría disminuir los efectos de la inflamación. Describimos el caso de un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva, sensible a los

corticosteroides, con bajos niveles de glutatión en la sangre. Después de un mes de suplemento vía oral, a base de proteína de suero, diseñado para proporcionar precursores de glutatión, los niveles de glutatión en la sangre y la función pulmonar incrementaron de manera significativa y dramática. El potencial de tal suplemento en condiciones inflamatorias pulmonares merece ser estudiado más a fondo.

20- TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRÓNICA USANDO PROTEÍNA DE SUERO (SIN CALENTAR)

A. Watanabe, K. Higuchi, K. Okada, Y. Shimizu, Y. Kondo* y H. Kohri*

*Departamento de Medicina Interna, Universidad Médica y Farmacéutica Toyama, Japón, y * Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc., Instituto de Investigación Nutricional, Tokushima, Japón.*

En un estudio abierto, la eficiencia clínica de la proteína de suero lácteo (Immunocal: contenido de cisteína; 7.6 veces mayor al de caseína) aislado de la leche fresca y purificado sin calentarlo fue evaluado basándose en un test de funcionamiento del hígado, parámetros inmunológicos, plasma o concentraciones de linfocitos GSH e indicadores del virus de la hepatitis en 25 pacientes con hepatitis B o C crónica. Immunocal (12 g como proteína) alimento (mousse) se daba dos veces al día, mañana y tarde, durante 12 semanas (periodo de la prueba). Caseína (12 g como proteína) alimento (mousse) se administró por 2 semanas antes de empezar el suplemento con Immunocal (periodo de inducción) y por 4 semanas antes de finalizar (periodo de seguimiento). Se examinaron los efectos del alimento Immunocal en varios parámetros clínicos con intervalos de 4 semanas durante 18 semanas para evaluar la eficacia de Immunocal. Como resultado, 12 semanas después de iniciar el suplemento con alimento Immunocal, la actividad del suero ALT disminuyó en 6 de 8 pacientes con hepatitis crónica B. Las

concentraciones de plasma GSH incrementaron en 5 de 8 pacientes. Las concentraciones de sueros de los peróxidos lípidos disminuyeron significativamente 8 semanas después de haber consumido Immunocal. Los niveles de Suero IL-2 empezaron a incrementar después de 8 semanas y permanecieron altos aún después de haber suspendido el consumo de Immunocal. Además, la actividad NK incrementó significativamente. Sin embargo, no se pudo aclarar un aspecto en la disminución de actividad del suero ALT. En 17 pacientes con hepatitis C crónica, no se presentaron cambios significativos relacionados con Immunocal en cuanto a las pruebas de las funciones del hígado o parámetros inmunológicos. Dichos hallazgos sugieren que un suplemento a largo plazo sólo con Immunocal podría ser efectivo para pacientes que sufren de hepatitis B crónica y se deberá realizar un estudio más profundo que pudiera demostrar que una terapia a largo plazo combinando Immunocal con otros agentes incluyendo el interferón podría ser eficiente para aquellas personas con hepatitis C crónica.

Anticancer Research 20: 4785-4792, 2000.

21- EL CONCENTRADO DE PROTEÍNA DE SUERO (CPS) Y LA MODULACIÓN DEL GLUTATIÓN EN EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER

Gustavo Bounous, M.D., F.R.C.S. (C)

SÍNTESIS – El sistema antioxidante del glutatión (GSH) se encuentra principalmente en los mecanismos protectores de las células. La disminución de esta pequeña molécula es una consecuencia común del aumento en la formación de especies de oxígeno reactivo durante el aumento de la actividad celular. Este fenómeno se puede presentar en los linfocitos durante el desarrollo de la respuesta inmunitaria en las células musculares durante la realización de ejercicio extenuante. No es de sorprender que se hayan realizado tantas investigaciones sobre esta pequeña molécula

tripéptida. El concentrado de proteína de suero ha demostrado ser un donador efectivo y seguro de cisteína para la recuperación del GSH durante el estado de inmunodeficiencia. La cisteína es el aminoácido limitante crucial para la realización de la síntesis del GSH intracelular. Experimentos en animales han demostrado que los concentrados de proteína de suero también presentan actividad contra la carcinogénesis y anti-cancerígena. Esto lo logran gracias al efecto de aumentar la concentración de GSH en los tejidos importantes y puede tener un efecto anti-tumor en tumores de

bajo volumen a través de la estimulación de la inmunidad a través de la ruta del GSH. Se considera que la generación de los radicales del oxígeno es con frecuencia un paso crítico hacia la carcinogénesis, por lo tanto el efecto del GSH en los radicales libres así como en la desintoxicación cancerígena, podría ser importante en la ingibición de la carcinogénesis inducida por un gran número

de mecanismos diferentes. Se presentan reportes de casos que sugieren ampliamente un efecto antitumoral de la suplementación con proteína de suero en algunos tipos de cáncer urogenitales. Esta intervención alimenticia no tóxica, que no está basada en los principios actuales de la quimioterapia, seguramente atraerá la atención de los oncólogos clínicos y de laboratorio.

ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN EN *NUTRITION AND CANCER*, VOL 38, NÚMERO 2

22- EFECTO FAVORECEDOR DEL AISLADO DE PROTEÍNA DE SUERO LÁCTEO PATENTADO (IMMUNOCAL™) EN LA CITOTOXICIDAD DE MEDICAMENTOS CONTRA EL CÁNCER

Wayne Y. Tsai, Wen-Huei Chang, Ching-Hsein Chen y Fung-Jou Lu

Departamento de Bioquímica, Colegio de Medicina de la Universidad Nacional de Taiwán, Taipei, Taiwán, R.O.C.

SÍNTESIS: Determinar el efecto favorecedor del aislado de proteína de suero en la citotoxicidad de un posible medicamento contra el cáncer, la baicaleína. Se hicieron crecer células de hepatoma humano de la línea HepG2 en diferentes medios, durante cuatro días, seguido por una investigación sobre el crecimiento celular y la apoptosis. Excluyendo el grupo de control en medio normal, otros tres medios de tratamiento incluían un medio de aislado de proteína de suero (comercializado como Immunocal™), un medio de baicaleína y un medio combinado con contenido de ambos, Immunocal™ y baicaleína. El ensayo del MTT mostró que las células que crecen en medio combinado tienen una tasa de supervivencia mucho más baja comparada con las células que se desarrollaron en el medio de baicaleína; por otra parte, para las células que se desarrollaron en el grupo Immunocal™, no hubo diferencia

significativa en la tasa de supervivencia. En la investigación de la apoptosis, comparada con la de las células en el medio de baicaleína, las células en medio combinado mostraron una mayor exposición de fosfatidilserina, un menor potencial de membrana mitocondrial y se detectaron cerca de 13 veces más células sufriendo de apoptosis. Además, demostramos que Immunocal™ fue capaz de reducir el glutatión en la HepG2 de un 20 a un 40% y, en respuesta a la baicaleína, reguló el incremento de glutatión. En conclusión, Immunocal™ pareció haber mejorado la citotoxicidad de baicaleína induciendo más apoptosis. Este incremento en las células apoptóticas podría estar asociado con el agotamiento de GSH en la HepG2. Éste es el primer estudio que demuestra, in vitro, que Immunocal™ puede funcionar como adyuvante en tratamientos contra el cáncer.

23- MODULACIÓN NUTRACÉUTICA DEL GLUTATIÓN CON UN AISLADO DE PROTEÍNA DE SUERO LÁCTEO HUMANIZADO, IMMUNOCAL™: SU APLICACIÓN EN EL SIDA Y EL CÁNCER.

S. Baruchel*, G. Viau*, R. Olivier**, G. Bounous***, M.A. Wainberg****

Universidad McGill – Instituto de Investigación del Hospital Infantil de Montreal, Montreal, Quebec, Canadá, **Instituto Pasteur de París, Francia, * Hospital General de Montreal, Montreal, Quebec, Canadá, ****Hospital General Judío, Instituto Lady Davis, Montreal, Quebec, Canadá.*

SÍNTESIS – La actividad biológica de las proteínas aisladas de la leche de vaca de Immunocal™ depende de la conservación de aquellas proteínas volubles que comparten con las proteínas predominantes de la leche humana los mismos componentes promotores del glutatión (GSH) tan difíciles de encontrar. La disminución del GSH celular ha estado implicada en la patogénesis de una serie de condiciones degenerativas y estados de enfermedad incluyendo el mal de Parkinson, el Alzheimer, la arteriosclerosis, las cataratas, la fibrosis quística, la malnutrición, el envejecimiento, el SIDA y el cáncer.

La modulación nutracéutica del GSH a través del uso de un aislado humanizado de proteína de suero lácteo de origen bovino en el SIDA y el cáncer ha sido descubierta recientemente y podría encontrarse otras aplicaciones en enfermedades

donde el estrés oxidante y la patología del metabolismo del GSH estén ampliamente implicados. En un estudio piloto, este tipo de concentrado de proteína de suero probó ser bien tolerado por niños con SIDA y síndrome de desgaste y se ha asociado con un mejoramiento en el estado nutricional del paciente. Además, la actividad promotora del GSH en los linfocitos sanguíneos periféricos de este concentrado de proteínas fue validada en pacientes con niveles iniciales bajos de GSH. Se requiere de estudios fármaco-epidemiológicos más profundos del metabolismo del GSH y de los métodos estandarizados para la medición de GSH intracelular aplicable en pruebas clínicas para definir más adecuadamente la aplicación clínica de este nuevo tipo de terapia.

ANTICANCER RESEARCH 23: 1411-1416 (2003)

24- EL SISTEMA ANTIOXIDANTE

G. Bounous y J. H. Molson

Departamento de Investigación y Desarrollo - Immunotec Research Ltd., Vaudreuil-Dorion, Quebec, Canadá

SÍNTESIS – El sistema antioxidante del glutatión (GSH) es el principal mecanismo protector de las células y es un factor crucial en el desarrollo de la respuesta inmunitaria de las células inmunes. Ciertos resultados experimentales han demostrado que el concentrado de proteína de suero rico en cisteína representa un sistema efectivo de entrega de

GSH durante la respuesta inmunitaria. Los experimentos con animales muestran que los concentrados de proteína de suero también incluyen una cierta actividad anti-cancerígena. Esto lo logran a través de la ruta del GSH, la inducción de la proteína p53 en las células transformadas y la inhibición de la neoangiogénesis.

25- LA PROTEÍNA SE SUERO LÁCTEO DISMINUYE LOS RADICALES LIBRES DEL OXÍGENO EN UN MODELO MURINO DE CARDIOMIOPATÍA CRÓNICA CON SOBRECARGA DE HIERRO

WJ Bartfay, MT Davis, JM Medves, S Lugowski

SÍNTESIS – La sobrecarga de hierro crónica es una de las causas principales de fallo de órganos en todo el mundo, aunque su patogénesis sigue siendo un misterio.

Estudio realizado con el fin de examinar en la cardiomiopatía con sobrecarga de hierro de un modelo murino experimental la relación entre la proteína de suero lácteo y, primero, la producción de especies de radicales libres del oxígeno reactivo y, segundo, el estado de las reservas de antioxidantes.

Los ratones B6D2F1 fueron asignados al azar para los cuatro grupos de tratamiento (n=8 por grupo de tratamiento): control de placebo; sólo hierro; sólo suero y hierro con suero. Las especies de radicales libres del oxígeno reactivo en el corazón se cuantificaron por el aldehído citotóxico malondialdehído (MDA), 4-hidroxinonenal (HNE) y el hexanal, mientras que el estado de las reservas de antioxidantes fue evaluado a través de la actividad del glutatión (GSH) y del glutatión peroxidasa (GPx) en los tejidos del corazón.

En el grupo que estaba recibiendo hierro con suero se observaron concentraciones

significativamente bajas (pmol/100 mg peso del tejido húmedo) de MDA (2468 ± 261), HNE (912 ± 38) y hexanal (5385 ± 927) en el tejido del corazón, en comparación con el grupo que recibía sólo hierro (MDA 9307 ± 387 , HNE 1416 ± 157 , hexanal $14,874 \pm 2955$; $P < 0.001$). Se observó un aumento significativamente alto en la actividad de GPx (141 ± 38 IU/L) y GSH (521 ± 136 IU/L) en los ratones que estuvieron recibiendo hierro con suero, comparado con los ratones que estuvieron recibiendo suero solamente (GPx 100 ± 10 IU/L, GSH 446 ± 33 IU/L; $P < 0.001$).

Los ratones que recibieron el tratamiento de hierro complementado con el suero tuvieron concentraciones significativamente más bajas de aldehídos citotóxicos y niveles significativamente más altos de actividad de GPx y GSH en el corazón que los ratones tratados sólo con hierro. Por otro lado, las investigaciones de base garantizan haber examinado los mecanismos exactos a través de los cuales la proteína de suero lácteo protege el corazón.

ANTICANCER RESEARCH 24: 553-554 (2004)

26- PATOGÉNESIS MOLECULAR Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

G. Bounous, D. Beer

SÍNTESIS – Los estudios en animales de laboratorio indican que una dieta rica en cisteína puede inhibir los carcinomas inducidos químicamente mejorando el sistema antioxidante del GSH. Además, también se puede inhibir la progresión del carcinoma de la próstata con la ayuda de estas dietas, mismas que más tarde resultaron aumentar el nivel de GSH en el epitelio prostático. La nueva información que se presentó el 13 de julio de 2003, en la reunión de la *American Association for Cancer Research*,

indica que los niveles más altos de la cisteína total en el plasma pueden indicar una reducción en el riesgo de contraer cáncer de seno. Esta investigación prospectiva se realizó entre 32,000 mujeres en el estudio *Nurses Health*. Los datos reportados anteriormente sobre el cáncer de la próstata parecen no estar relacionados estrictamente al género ya que el papel antioxidante del sistema GSH de la cisteína también se puede aplicar en la prevención del cáncer de seno.

27- MEJORAMIENTO DE GLUTATIÓN EN PACIENTES JÓVENES ADULTOS CON FIBROSIS QUÍSTICA SUPLEMENTADOS CON PROTEÍNA DE SUERO

V Grey^a, SR Mohammed^b, AA Smountas^b, R Bahlool^b, LC Lands^b

^aEl Departamento de Patología y Medicina Molecular, División McMaster, Ciencias de la Salud Hamilton, Hamilton, Ontario, Canadá

^bEl Departamento de Medicina Respiratoria, Centro Médico de la Universidad McGill, Hospital Infantil de Montreal, Montreal, Quebec, H3H 1P3, Canadá

SÍNTESIS – Antecedentes: La enfermedad pulmonar de la fibrosis quística está asociada con una reacción inflamatoria crónica y la sobreproducción de oxidantes con relación a los antioxidantes. Las funciones del glutatión como defensa principal contra la acumulación de oxidantes en los pulmones. Esta creciente demanda de glutatión (GSH) de la fibrosis quística puede ser limitante si se pone en riesgo el estado alimenticio. Intentamos incrementar los niveles del glutatión en pacientes estables con fibrosis quística administrándoles un suplemento proteínico de suero lácteo. **Métodos:** Se eligieron al azar a 21 pacientes en condiciones estables para administrarles un aislado de proteína de suero (Immunocal, 10 g dos veces al día) o un placebo de caseína durante 3 meses. Se utilizó el GSH de los linfocitos periféricos como indicador del GSH de los pulmones. Se compararon los valores con el estado nutricional y los parámetros pulmonares. **Resultados:** En la etapa inicial, no

se observaron diferencias significativas en edad, estatura, peso, porcentaje de peso corporal ideal o porcentaje de grasa corporal. El GSH de los linfocitos era similar en ambos grupos. Después de haber administrado el suplemento, observamos un aumento del 46.6% partiendo de la línea de base ($P < 0.05$) en los niveles de GSH de los linfocitos en el grupo que recibió la suplementación. No se observó ningún otro cambio. **Conclusión:** Los resultados demuestran que la suplementación alimenticia con un producto a base de suero puede incrementar los niveles de glutatión en la fibrosis quística. Este enfoque nutricional puede ser utilizado para mantener los niveles óptimos de GSH y contrarrestar los efectos dañinos del estrés oxidante de los pulmones en la fibrosis quística.

Palabras clave del autor: Glutatión, fibrosis quística, suero

MED. SCI. SPORTS EXERC., VOL. 37, NO. 9, PP. 1468-1473, 2005.

28- EFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN DE CISTEÍNA EN LA BRONCOCONSTRICCIÓN INDUCIDA POR EL EJERCICIO

JM Baumann, KW Rundell, TM Evans, AM Levine

Colegio estadounidense de Medicina Deportiva. Universidad de Marywood, Laboratorio de Rendimiento Humano, Scranton, PA

SÍNTESIS – Propósito: Las especies reactivas del oxígeno/nitrógeno (ROS/RNS) en las células residentes de las vías respiratorias pueden tener una importancia en la broncoconstricción de después del ejercicio. El glutatión (GSH) es un antioxidante principal de los pulmones y podría influenciar las consecuencias patológicas en los individuos que presenten una broncoconstricción inducida por el

ejercicio (BIE). El presente estudio examinó los efectos de una suplementación con proteína no desnaturalizada del suero lácteo (UWP) en individuos que presentan un estrechamiento de las vías respiratorias después de una hiperventilación eucápnica voluntaria (HEV), un esfuerzo sustituto para el diagnóstico de la EIB. El UWP es un donador de cisteína que aumenta la producción de GSH. **Métodos:** En un estudio

al azar de doble ciego con placebo controlado, 18 sujetos con EIB (edad: 25.2 ± 9.01 años; peso: 77.3 ± 18.92 kg; estatura: 1.7 ± 0.09 m) con disminución post HEV de $\geq 10\%$ en FEV recibieron 30 g de UWP (TX) o de placebo de caseína (PL)/d. Los sujetos realizaban esfuerzos de HEV por 6 minutos antes y después de las 4 y 8 semanas de recibir el suplemento. El óxido nítrico (eNO) exhalado era medido de forma serial antes de la espirometría a intervalos de 1 semana. La espirometría se realizó antes y después de 5, 10 y 15 minutos del esfuerzo. **Resultados:** Los sujetos mostraron cambios significativos en el descenso de FEB post-esfuerzo desde la semana 0 ($-2.6 \pm 12.22\%$) con el TX a 4 semanas ($-18.9 \pm 12.89\%$, $P < 0.05$) y 8 semanas ($-16.98 \pm 11.61\%$, $P < 0.05$) y una disminución significativa post-HEV de la caída del índice más alto en FEF desde la semana 0 ($-40.6 \pm 15.28\%$) con el TX a 4 ($-33.1 \pm 17.11\%$,

$P < 0.01$) y 8 semanas ($-29.7 \pm 17.42\%$, $P < 0.05$). No se observaron cambios en el FEV o FEF en el grupo PL en ningún momento. La media aritmética del eNO para los grupos de PL y TX a 0, 4 y 8 semanas (46.8 ± 31.33 , 46.5 ± 35.73 , 49.3 ± 37.12 vs. 35.2 ± 26.87 , 29.1 ± 17.26 , 34.7 ± 21.11 ppb, respectivamente) no resultó significativamente diferente. **Conclusiones:** La UWP puede aumentar la capacidad pulmonar antioxidante y ser beneficiosa terapéuticamente para los individuos con BIE, ya que la función pulmonar post-esfuerzo mejoró con la suplementación. La falta de cambio significativo en el eNO sugiere que el mejoramiento de la función pulmonar por la suplementación con el UWP es independiente del eNO.

Palabras clave del autor: Asma, inflamación, función pulmonar, proteína de suero, glutatión.

PHIL. TRANS. R. SOC. B. 360, 2355-2372 (2005).

29- EL ESTRÉS OXIDANTE Y EL ENVEJECIMIENTO: ¿EL ENVEJECIMIENTO ES UN SÍNDROME DE DEFICIENCIA DE CISTEÍNA?

W. Dröge,

División de Fisiología del Redox e investigación sobre el envejecimiento, Deutsches Krebsforschungszentrum, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Alemania

SÍNTESIS – Las especies de oxígeno reactivo (ROS por sus siglas en inglés) se producen constantemente en los tejidos biológicos y desempeñan una función específica en distintas secuencias de señalización neuronal. De manera anormal, las altas concentraciones de ROS causan estrés oxidante asociado con daños en los tejidos y alteración de las señales fisiológicas. Existe cada vez más evidencia de que el estrés oxidante aumenta con la edad y también se ha demostrado que el periodo de vida de los gusanos, moscas y ratones se puede aumentar significativamente a través de mutaciones que impiden la cascada de señalización de los receptores de insulina. Ciertos estudios moleculares han revelado que la actividad basal dependiente de la insulina del receptor de insulina se ve incrementada por las ROS y disminuida por ciertos antioxidantes. Además, estudios clínicos complementarios han confirmado que la suplementación con la cisteína

precursora del glutatión disminuye la capacidad de respuesta de la insulina en el estado de ayuno. En varios estudios clínicos, la suplementación con cisteína mejoró las funciones de los músculos esqueléticos, disminuyó la grasa corporal, disminuyó los niveles de plasma del factor α de la necrosis tumoral (TNF- α) inflamatoria de citoquina, mejoró las funciones inmunitarias y aumentó los niveles de albúmina del plasma. Visto que todos estos parámetros se van degenerando con la edad, tales resultados sugieren: (i) que la pérdida de juventud, salud y calidad de vida puede explicarse parcialmente por un déficit de cisteína y (ii) que el consumo de cisteína generalmente no se realiza a niveles óptimos y que *todos* estamos propensos a presentar, tarde o temprano, una deficiencia de cisteína.

30 – SEÑALIZACIÓN NEURONAL ANORMAL EN EL RECEPTOR DE INSULINA Y LA HOMEOSTASIS DE AMINOÁCIDOS COMO CAUSA PRINCIPAL DEL ESTRÉS OXIDANTE EN EL ENVEJECIMIENTO

W. Dröge ^{a)} R. Kinscherf ^{b)}

^{a)} *Depto. de Investigación y Desarrollo, Immunotec Inc., Vaudreuil, Quebec, Canadá*

^{b)} *Depto. de Anatomía y Biología del Desarrollo, Universidad de Heidelberg, Mannheim, Alemania*

SÍNTESIS – Los mecanismos que llevan al incremento del estrés oxidante que produce los radicales libres en el “envejecimiento normal” han permanecido en la obscuridad. Nosotros aquí presentamos nuestra perspectiva de estudios en diferentes campos que revelan el anteriormente ignorado círculo vicioso del estrés oxidante. Las concentraciones de cisteína en el plasma durante el periodo de ayuno de la noche y las primeras horas de la mañana (el periodo de post-absorción) disminuyen con la edad. Esta disminución está asociada con la disminución de la concentración en los tejidos del derivado de cisteína y del antioxidante glutatión cuyo valor cuantitativo es de suma importancia. La disminución de cisteína refleja los cambios en el catabolismo del proceso de autofagia de las proteínas que generalmente asegura la liberación de aminoácidos durante los periodos de ayuno. La autofagia está negativamente regulada por la cascada de señalización de los receptores de

insulina misma que, a falta de insulina, aumenta por el estrés oxidante. Esta sinopsis de procesos aparentemente no relacionados revela un nuevo mecanismo de estrés oxidante progresivo en el cual la disminución en la concentración de antioxidantes y el aumento en la actividad basal (post-absorción) de señalización del receptor de insulina compromete no sólo el catabolismo proteínico de la autofagia sino también la actividad de los factores FOXO de transcripción; esto es, dos funciones que resultaron tener un impacto en el periodo de vida de varios modelos de envejecimiento en los animales. Además, la disminución en los niveles de glutatión relacionada con la edad es muy probable que desencadene algunos mecanismos “secundarios” de estrés oxidante relacionados con ciertas enfermedades. Los estudios relacionados con una suplementación con cisteína constituyen una terapia prometedora.

31– LA PROTEÍNA RICA EN CISTEÍNA REVIERTE LA PÉRDIDA DE PESO EN LOS PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN BAJO TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA O DE RADIOTERAPIA

R. Tozer, ^{a)} P. Tai, ^{b)} W. Falconer, ^{c)} T. Ducruet, ^{d)} A. Karabadjian, ^{e)} G. Bounous, ^{f)}
J. Molson ^{f)} y W. Dröge ^{f)}

^{a)} *Centro Regional del Cáncer Hamilton, Hamilton, Ontario, Canadá.* ^{b)} *Oncología de radiación, Centro del Cáncer Allan Blair, Regina, Saskatchewan, Canadá.* ^{c)} *Programa de nutrición y rehabilitación del cáncer, Depto. de Oncología, Universidad McGill, Montreal, Quebec, Canadá.* ^{d)} *Boreal Primum Inc., Montreal, Quebec, Canadá* ^{e)} *Medscope Communications Inc., St. Laurent, Quebec, Canadá* ^{f)} *Immunotec Research Ltd. Vaudreuil, Quebec Canadá.*

SÍNTESIS – El estrés oxidante tiene una función en el efecto citotóxico del tumor en la quimioterapia y la radioterapia contra el cáncer y también en ciertos casos adversos. Con respecto a

estos aspectos conflictivos, se realizó un estudio de doble ciego durante 6 meses para determinar si una proteína rica en cisteína (IMN1207) podría tener un efecto positivo o negativo en el resultado

clínico si se compara con la caseína, un suplemento proteínico bajo en cisteína ampliamente utilizado. A sesenta y seis pacientes con cáncer de pulmón avanzado en etapa IIIB-IV se les asignó al azar la IMN1207 o la caseína. Se incluyeron pacientes con una pérdida de peso previa involuntaria de $\geq 3\%$, escala de rendimiento de Karnofsky ≥ 70 y una supervivencia estimada de > 3 meses. Treinta y cinco pacientes con cáncer de pulmón permanecieron bajo estudio las seis semanas. El cumplimiento general fue el mismo entre los grupos de tratamiento (42-44% o 13 g/día). Los pacientes tratados con la proteína rica

en cisteína presentaron un incremento del 2.5% en el peso corporal mientras que los pacientes tratados con caseína perdieron un 2.6% ($P=0.049$). Las diferencias en puntos terminales secundarios incluyeron un incremento en el periodo de supervivencia, fuerza en las manos y la calidad de vida. Las contraindicaciones fueron de ligeras a moderadas. Se tendrán que realizar otros estudios para probar si los efectos clínicos positivos pueden confirmarse y relacionarse con los parámetros específicos de estrés oxidante en el huésped.

IMMUNOLOGY. 172:151-156, (1986)

32- EL GLUTATIÓN AUMENTA LA ACTIVACIÓN DE LOS LINFOCITOS T CITOTÓXICOS *IN VIVO*

W. Dröge, Christiane Pottmeyer-Gerber, Heike Schmidt, y Sabine Nick

Institut für Immunologie und Genetik, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg.

SÍNTESIS – Se descubrió que la activación de los linfocitos T citotóxicos (LTC) *in vivo* era aumentada por el glutatión si se inyectaba i.p. en fase final pero no en fase inicial de la respuesta. El efecto del glutatión podría ser similar al efecto amplificador del 2-mercaptoetanol en los cultivos de linfocitos.

JANA VOL. 11, N° 1, (2008)

33- TOLERABILIDAD ORAL DEL AISLADO DE SUERO RICO EN CISTEÍNA EN EL AUTISMO – UN ESTUDIO PILOTO

Janet K. Kern ^{a)}, Bruce D. Grannemann, ^{a)} Jimmy Gutman, ^{b)} Muadhukar H. Trivedi ^{a)}

^{a)} Centro Médico de la Universidad Southwestern de Texas, Dallas, Texas

^{b)} Universidad McGill, Canadá e Immunotec Inc. Montreal, QC. Canadá

SÍNTESIS – Propósito: Examinar la tolerabilidad del aislado de proteína de suero no desnaturalizado (APSND) en niños con autismo. Muchos niños que padecen de autismo presentan bajos niveles de glutatión y altos niveles de estrés oxidante. El APSND puede elevar los niveles de glutatión y reducir el estrés oxidante. Sin embargo, reportes anecdóticos sugieren que el APSND podría ser problemático para los niños con autismo ya que contiene cisteína y otros aminoácidos sulfurados.

34-COMITÉ NUTRICIONAL DEL GRUPO ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO (GOP)

Paul C. Rogers, MB ChB, MBA, ^{1*} Steven J. Melnick, MD, PhD, ², Elena J. Ladas, MS, ³
Jacqueline Hamilton, MD, ⁴ Jacques Baillargeon, PhD, ⁵ y Nancy Sacks, MS ⁶

¹Hospital Infantil de British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá,

²Hospital para Niños de Miami, Miami, Florida,

³Universidad de Columbia, Hospital para Niños de Nueva York, NY,

⁴Hospital para Niños de Ontario del Este, Ottawa, Ontario, Canadá,

⁵Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Texas, San Antonio, Texas,

⁶Hospital para Niños de Filadelfia, Filadelfia, Pensilvania.

El Comité Nutricional del Grupo Oncológico Pediátrico (GOP) se fundó para fomentar el conocimiento sobre la nutrición en niños con cáncer a través de formación y el uso de pruebas clínicas. Un sondeo de instituciones GOP reveló la existencia de disconformidad con respecto a la evaluación y categorización del estado nutricional y el criterio para realizar una intervención nutricional. Con posterioridad, el Comité estableció categorías específicas de desnutrición (bajo peso y sobre peso) basado en el peso corporal ideal o índice de masa corporal. Se desarrolló un algoritmo que actúa como pauta para realizar intervenciones nutricionales además de referencias y recursos para determinar las

necesidades estimadas. El comité se dedicó a crear conceptos para realizar pruebas clínicas de intervenciones nutricionales. Ya se ha completado el primer estudio piloto para evaluar la factibilidad de utilizar un precursor nutracéutico inmunológico para la producción de glutatión. El estudio demostró un aumento de peso y una mejora en el estado del glutatión. Se ha iniciado una prueba piloto de alimentación enteral proactiva en pacientes con alto riesgo de desnutrición. El Comité considera que la nutrición es importante en todos los aspectos del control del cáncer. La escasez de investigación sobre la nutrición en niños con cáncer debe corregirse. **Palabras clave:** cáncer, niños, nutrición.

35- ESTUDIO PILOTO ABIERTO SOBRE LA SUPLEMENTACIÓN DEL AISLADO DE PROTEÍNA DE SUERO RICA EN CISTEÍNA EN PACIENTES CON ESTEATOHEPATITIS NO ALCOHÓLICA

Taned Chitapanarux* Prasong Tienboon†, Suwalee Pojchamarnwiputh ‡ y Donrawee Leelarungrayub§

*División de Gastrohepatología, Departamento de Medicina, † División de Nutrición, Departamento de Pediatría,, ‡ División de Diagnóstico Radiológico, Departamento de Radiología, Facultad de Medicina de la Universidad Chiang Mai, , y § Departamento de Terapia Física, Facultad de Ciencias Médicas Asociadas, Universidad Chiang Mai, Tailandia.

Antecedentes y Propósitos: La disminución de Glutación (GSH) contribuye a las lesiones hepáticas y al desarrollo de esteatohepatitis. Se ha comprobado clínicamente que los aislados de proteína de suero ricos en cisteína no desnaturalizada aumentan los niveles de GSH en varios grupos de pacientes. El propósito de este estudio fue evaluar el efecto de la suplementación por vía oral de la proteína de suero en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA).

Métodos: En un ensayo clínico abierto, a 38 pacientes (18 hombres, 20 mujeres; edad promedio 48 ± 14 años) con EHNA confirmada por mediciones tomográficas y bioquímicas hepáticas se les suministró una dosis diaria de 20 g de aislado de proteína de suero durante 12 semanas.

Resultados: Se observó una disminución significativa de alanina aminotransferasa (ALT) (64 ± 72 vs. 46 ± 36 , $P=0.016$) y aspartato aminotransferasa (AST) (45 ± 49 vs. 33 ± 18 , $P=0.047$). El glutatión plasmático y

la capacidad antioxidante total se incrementó significativamente al finalizar el estudio (53 ± 11 vs. 68 ± 11 , $P < 0.05$ y 1.26 ± 0.10 vs. 2.03 ± 0.10 , $P < 0.05$). El índice de atenuación hepática mejoro de -13.4 ± 11.1 a -9.7 ± 13.1 ($P = 0.048$). La esteatosis macrovesicular hepática presentó una disminución significativa luego de 12 semanas de suplementación (33.82 ± 12.82 vs. 30.66 ± 15.96 , $P=0.046$). El aislado de proteína de suero fue bien tolerado. No se observaron eventos adversos de gravedad.

Conclusiones: Los resultados indican que la suplementación oral del aislado de proteína de suero rico en cisteína conduce a mejoras en la bioquímica del hígado, incrementa la GSH plasmática, la capacidad antioxidante total y disminuye la esteatosis macrovesicular hepática en pacientes con EHNA. Los resultados confirman el rol del estrés oxidativo en la patogénesis de esta enfermedad.

36-ACTIVIDAD ANTI-VIH Y ANTI-APOPTÓTICA DEL CONCENTRADO DE PROTEÍNA DE SUERO: *IMMUNOCAL*.

Baruchel S, Olivier R, Wainberg M.

Hospital de niños de Montreal, Montreal, Québec, Canadá

OBJETIVOS: Ya se ha demostrado la actividad promotora del glutatión (GSH) in vivo del concentrado de proteína de suero (CPS) no desnaturalizada. En este artículo se demuestra la actividad anti-VIH y anti-apoptótica de un producto CPS denominado IMMUNOCAL y su relación con la síntesis de GSH.

MÉTODOS: IMMUNOCAL se produce de forma lineal para mantener a las proteínas en estado no desnaturalizado y para preservar sus residuos de glutamyl cisteína. Probamos la actividad anti-VIH in vitro en células mononucleares de la sangre del cordón umbilical y de células MT 4 estudiando cada actividad de la transcriptasa reversa (RT), la producción del antígeno p24, y la formación de sincicios. La GSH fue medida mediante ensayos de reconversión espectrofotométrica. La apoptosis fue evaluada mediante citometría de flujo en PBMC de individuos infectados con VIH (las células fueron teñidas con naranja de acridina y bromuro de etidio) (n = 6).

RESULTADOS: Se encontró actividad anti-VIH a concentraciones de CPS entre 100 y 500 microgramos/ml. La inhibición de la formación de sincicios ocurrió con un IC50 de 150 microgramos/ml. Los cultivos de PBMC con estas concentraciones de CPS (N=3) tuvieron un incremento estadísticamente significativo en la síntesis de GSH al compararlos con células no tratadas, 9.6 +/- 1.5 vs. 5.4 +/- nmoles/10(7) células, p = 0.01. Los cultivos de PBMC infectados con VIH en presencia de 100 microgramos/ml de CPS fueron menos propensos a morir por apoptosis que las células no tratadas, 15% +/- 2.6 vs. 37% +/- 2.4 p <0.001.

CONCLUSIÓN: IMMUNOCAL (CPS) posee capacidades antivirales y anti-apoptóticas que pueden estar relacionadas con su actividad promotora de glutatión. Actualmente se lleva a cabo una prueba clínica en niños con SIDA y síndrome de desgaste.

37-MODULACIÓN SELECTIVA *IN VITRO* DE GLUTATIÓN CELULAR MEDIANTE EL USO DE UN AISLADO DE PROTEÍNA DE SUERO LÁCTEO HUMANIZADO EN CÉLULAS NORMALES Y CARCINOMA MAMARIO DE RATAS MODELOS

Slyvain Baruchel y Ginette Viau

Departamento de Pediatría y Oncología e Instituto de Investigación Infantil de Montreal, Universidad McGill, 2300 Tupper Street, Montreal, Québec, Canadá H3H 1P3

Resumen: Reportamos la actividad inhibitoria selectiva *in vitro* de un concentrado de proteína de suero humanizado IMMUNOCAL™ en el crecimiento de células de carcinoma mamario y células T Jurkat en comparación con células normales mononucleares de sangre periférica. Relacionamos esta actividad inhibitoria con una disminución selectiva de la síntesis de glutatión intracelular. El uso del suero lácteo humanizado como suplemento alimenticio puede tener una implicación directa en pruebas clínicas con quimioterapia adyuvante.

El glutatión (GSH) representa más del 90% del sulfhidrilo total no proteico intracelular y es crítico en una gran variedad de funciones de defensa celular que incluye la protección contra especies de oxígeno tóxicas y desintoxicación de varios xenobióticos. La concentración de GSH en células tumorales puede estar relacionada con la citotoxicidad de varios agentes quimioterapéuticos y de la radiación; el incremento en la concentración de GSH parece ser al menos uno de los mecanismos de resistencia adquirida a las drogas usadas en la quimioterapia.

Se ha investigado el aumento terapéutico de los niveles celulares normales de GSH con el fin de disminuir la toxicidad asociada a una gran variedad de compuestos de origen endógeno y exógeno.

Los niveles de GSH pueden ser incrementados mediante diferentes métodos,

incluidos la ingesta de L-Cisteína, un aminoácido clave en la síntesis de GSH. Esto resulta complejo debido a la toxicidad de la cisteína, no se transporta de manera eficiente a las células, y se oxida de manera espontánea a pH neutro.

Los tratamientos contra el cáncer basados en la modulación de la concentración de GSH en células tumorales deben considerar el estado del glutatión y la tasa de síntesis de glutatión en estas células. Se sabe que una rápida síntesis de GSH en células tumorales está asociada con altas tasas de proliferación celular. La reducción del GSH tumoral *in vivo* disminuye la tasa de proliferación celular e inhibe el crecimiento de las células cancerígenas. En la práctica es difícil reducir de manera considerable los niveles de GSH en un tumor *in vivo* sin poner en riesgo el tejido normal.

Numerosos estudios han demostrado que los niveles de GSH pueden ser manipulados en líneas celulares normales a diferencia de lo que ocurre en las células tumorales. Dependiendo del método de manipulación de GSH, se pudo demostrar la protección de líneas celulares normales, pero no de líneas celulares tumorales.

En este informe demostramos que es posible modular selectivamente la síntesis *in vivo* de GSH en células normales a diferencia de las células cancerígenas con un concentrado de proteína de suero humanizado (HWPC) y que esta modulación selectiva tiene un impacto en las células en proliferación.

38-EL CONCENTRADO DE PROTEÍNA DE SUERO PROMUEVE LA PRODUCCIÓN DE GLUTATION (GSH) POR LA GSH REDUCTASA EN LA LÍNEA CELULAR PC12 LUEGO DE LA EXPOSICIÓN AGUDA A ETANOL.

Tseng YM, Lin SK, Hsiao JK, Chen IJ, Lee JH, Wu SH, Tsai LY.

Departamento de Patología y Medicina de Laboratorio, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung 81346, Taiwán; Instituto de Medicina, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung 80702, Taiwán.

Resumen: el consumo excesivo de etanol puede aumentar la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés), lo que produce daño en los tejidos, especialmente en las neuronas y las células gliales del sistema nervioso central (SNC). El propósito de este estudio es evaluar los efectos del concentrado de proteína de suero (WPC, por sus siglas en inglés) en el estado del glutatión (GSH) después de una exposición aguda de etanol en la línea celular feocromocitoma (PC12). En este estudio, se evaluó la viabilidad celular, el porcentaje de lactato deshidrogenasa liberado (porcentaje de LDH liberado), el nivel de GSH y la actividad de GSH reductasa (GRx).

Los resultados demostraron que gracias al suplemento de WPC, la viabilidad celular no mostró una diferencia significativa después de la exposición aguda de etanol en grupos con o sin tratamiento con etanol. La citotoxicidad inducida por etanol mostró una ligera disminución, y el nivel de GSH mostró un aumento significativo. La actividad de GRx aumentó significativamente cuando se suministró 0,1, 10 mg/ml de WPC. En conclusión, estos resultados sugieren que el WPC, en una concentración moderada, es un agente precursor que promueve la producción de GSH y aumenta la capacidad antioxidante en la línea celular PC12.

39-EFECTOS DE LAS CÉLULAS MONONUCLEARES HUMANAS DE SANGRE PERIFÉRICA (PBMC) INDUCIDAS POR ALCOHOL PRETRATADAS CON CONCENTRADO DE PROTEÍNA DE SUERO (WPC) EN EL DAÑO OXIDATIVO.

Tseng YM, Chen SY, Chen CH, Jin YR, Tsai SM, Chen IJ, Lee JH, Chiu CC, Tsai LY

Instituto de Medicina, Facultad de Medicina, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwán.

Resumen: El consumo excesivo de alcohol puede inducir la apoptosis en una variedad de tejidos e influir en el estado antioxidante en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Este artículo investiga los efectos del concentrado de proteína de suero (WPC) pretratado en las células mononucleares de sangre periférica en estado de apoptosis y antioxidante después del tratamiento con alcohol. Los resultados muestran que los porcentajes de células

apoptóticas en el grupo tratado con alcohol fueron más altos que aquellos en el grupo sin tratamiento de alcohol. Además, hubo una actividad de glutatión (GSH) peroxidasa (GPx) más alta cuando las células mononucleares de sangre periférica fueron tratadas con 300 mg/dl de alcohol. Con respecto a la actividad de GSH reductasa (GRx), hubo una mayor actividad en el grupo pretratado con WPC que en el grupo tratado solo con alcohol. Por el contrario,

los niveles de GSH se redujeron después del tratamiento de alcohol, pero hubo un mayor nivel de GSH en el grupo pretratado con WPC. En este estudio, se determinó que el aumento del nivel de GSH en las células mononucleares de sangre periférica no puede atribuirse al efecto de GRx porque existía un mayor nivel de GSH en el grupo

con el tratamiento de WPC y BCNU (un inhibidor de la GRx) en este estudio. Los resultados indicaron que las células mononucleares de sangre periférica pretratadas con WPC podrían mejorar los efectos inducidos por el alcohol, tales como el desequilibrio del estado antioxidante.

J AGRIC FOOD CHEM 58:12729-12734 (2010)

40-EFECTOS DEL CONCENTRADO DE PROTEÍNA DE SUERO (WPC) EN LA DISTRIBUCIÓN DE UNA SUBPOBLACIÓN DE LINFOCITOS EN RATAS CON INGRESO EXCESIVO DE ALCOHOL.

Tseng YM, Tsai SM, Lin WS, Huang ZR, Lin CC, Yeh WH, Wu YR, Tsai LY.

Departamento de Patología y Laboratorio de Medicina, Kaohsiung Veterans General Hospital, Number 386, Ta-chung 1st road, Kaohsiung 81346 Taiwan.

Resumen: para investigar los efectos del concentrado de proteína de suero (WPC) en los estados antioxidantes y las subpoblaciones linfocitarias en ratas con ingesta de alcohol, se analizaron los estados antioxidantes en la sangre periférica (PB) y en las subpoblaciones linfocitarias en la sangre periférica, el bazo y la médula ósea (BM) de las ratas alimentadas con WPC (0,334 g/kg) y alcohol (6 g/kg) durante 3 meses. Los resultados demostraron que los efectos del WPC en la glutatión peroxidasa y en el glutatión en la sangre periférica, las

células T y B en el bazo, y las células B en la médula ósea fueron más evidentes en las ratas con ingesta de alcohol; sin embargo, no son evidentes en los grupos de control. Tomados en conjunto, nuestros resultados indican que es posible que la inmunidad de las ratas se vea incrementada por el aumento de la capacidad antioxidante después de la suplementación con WPC y los efectos del WPC en las subpoblaciones de linfocitos fueron principalmente en el bazo y la médula ósea y no en la sangre periférica.

41 - MEJORA DE PSORIASIS EN PACIENTES USANDO PROTEÍNA DE SUERO DE LECHE MEJORADORA DE GLUTATIÓN, NO DESNATURALIZADA

Estudio piloto

^{a,b}Ronald Prussick, MD; ^aLisa Prussick, BSc; ^{c,d}Jimmy Gutman, MD

^aCentro de dermatología de Washington, Bethesda Norte, Maryland; ^bProesor clínico asistente, Universidad George Washington, Washington, DC; ^cUniversidad de McGill, Montreal, Canadá, ^dImmunotec Research, Vaudreuil-Dorion, Quebec, Canadá.

RESUMEN

Antecedentes: La psoriasis es una enfermedad autoinmune común con inflamación sistémica mejorada y aumento de los niveles de estrés oxidativo. El Glutati6n es el principal antioxidante en las c6lulas humanas. **Objetivos:** Determinar si una prote6na de suero bioactivo no desnaturalizado aislada, previamente demostrado incrementar los niveles de glutati6n, pueden mejorar cl6nicamente los pacientes con psoriasis vulgar. **M6todos:** Un sitio 6nico prospectivo, prueba no a ciegas. Siete pacientes con psoriasis fueron reclutados para tomar una prote6na de suero bioactivo no desnaturalizado, 20 gr por v6a oral a diario, adem6s de sus tratamientos

actuales, si los hay. Se tomaron fotograf6as y notas de los valores de las 6reas con psoriasis y su severidad al momento de iniciar el ensayo y mensualmente durante tres meses. **Resultados:** Se encontr6 que los pacientes con psoriasis ten6an una mejor6a cl6nica beneficiosa, si estaban en tratamiento t6pico ya existente, radiaci6n ultravioleta B, o no estaban bajo ning6n otro tratamiento. **Conclusi6n:** Los resultados preliminares positivos de este estudio piloto sugieren que realizar un ensayo cl6nico aleatorizado, doble ciego, ser6a 6til para evaluar si este aislado de prote6na se traducir6a en una mejora estad6sticamente significativa en los pacientes con psoriasis.
