



## EL IMMUNOCAL Y LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

### IMMUNOCAL AND NEURODEGENERATIVE DISEASES

**Juan Felipe Ruge-Montenegro**<sup>1</sup> , **Maria José Gamboa-Beltrán**<sup>2</sup> ,  
**Jorge Homero Wilches-Visbal**<sup>3</sup> 

1. Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia
2. Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia
3. Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia

**EMAIL:** [jwilches@unimagdalena.edu.co](mailto:jwilches@unimagdalena.edu.co)

Señora Editora,

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen un grupo heterogéneo de dolencias que afectan al sistema nervioso central (SNC) y que se caracterizan por una pérdida neuronal progresiva en áreas concretas del cerebro, entre las que, debido a su prevalencia y gravedad, destacan la enfermedad de Alzheimer,

enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedad de Huntington <sup>(1)</sup>. Estas patologías tienen en común un curso crónico y disfunción progresiva del sistema nervioso, además de que se asocian, en diferentes estadios de su desarrollo, con la presencia de estrés oxidativo a nivel celular, proceso que se



origina por un desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) y la capacidad de neutralización o reparación de los sistemas endógenos antioxidantes. Este desequilibrio causa daños oxidativos a ácidos nucleicos, lípidos y proteínas, alterando así las principales funciones de estas moléculas <sup>(2,3)</sup>. Los antioxidantes se constituyen como elementos de protección ante la producción de ERO; estos pueden ser de tipo enzimático y no enzimático, y el glutatión, en su forma reducida, es un tipo de defensa no enzimática que se erige como una de las primeras líneas de defensa ante el estrés oxidativo <sup>(4)</sup>.

El glutatión desempeña un papel vital en múltiples procesos celulares como la diferenciación, proliferación y apoptosis

celular. Este reacciona directamente con las ERO y actúa como cofactor de enzimas antioxidantes como el glutatión peroxidasa (GPx), además de mantener el potencial de óxido-reducción celular al preservar en estado reducido los grupos tiol de las proteínas y regular la señalización celular de la apoptosis <sup>(5)</sup>. Como resultado, las alteraciones en la homeostasis del glutatión se han visto directamente relacionadas con la etiología y progresión de un gran número de enfermedades inflamatorias, inmunitarias, metabólicas y neurodegenerativas <sup>(2,6)</sup>.

En 1997 la empresa Immunotec introduce al mercado un suplemento denominado Immunocal, un aislado proteico del suero de la leche de vaca que contiene cisteína, un precursor del glutatión. El suplemento nutricional Immunocal es una proteína de



suero de leche no desnaturalizada diseñada para aumentar las reservas intracelulares de glutatión. Este aumento se debe a que las concentraciones celulares de glutatión dependen, en una gran medida, de la disponibilidad de la cisteína en el organismo, este aminoácido se considera el precursor limitante en la síntesis de glutatión<sup>(5,7)</sup> y se encuentra en niveles elevados en Immunocal, con una alta biodisponibilidad y valor biológico. Ha demostrado ser el único suplemento precursor del glutatión clínicamente comprobado y uno de los pocos suplementos nutricionales probados mediante ensayos clínicos que logra restablecer la homeostasis del glutatión en el SNC y aumentar significativamente sus niveles en sangre<sup>(7)</sup>.

En la literatura se ha reportado que la disminución del glutatión, así como las alteraciones en el balance entre la producción de ERO y los mecanismos antioxidantes, promueven múltiples vías apoptóticas que contribuyen a procesos neurodegenerativos<sup>(2,3,8)</sup>. Estos numerosos mecanismos etiopatogénicos secundarios al estrés oxidativo han sido un factor que subyace a la patogénesis de varias enfermedades conocidas como neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, entre otras; por este motivo, terapias antioxidantes alternativas basadas en el uso de Immunocal han sido estudiadas durante las últimas décadas con el fin de reducir el daño secundario al estrés oxidativo y los radicales libres<sup>(8)</sup>.



En efecto, Winter y *otros* <sup>(9)</sup>, en un estudio experimental, realizado en Denver, Estados Unidos, utilizaron diferentes tipos de células neuronales de ratones (Neuronas granulares cerebelosas, células NSC34 y células hipocampales HT22) para evaluar el potencial neuroprotector de Immunocal contra el estrés oxidativo *in vitro*, encontrando que tanto ante una amplia gama de agresiones oxidativas y disfunción mitocondrial como otros factores patógenos característicos de la neurodegeneración tales como la disminución de la función de BCL-2, el aumento de los niveles de óxido nítrico o la toxicidad de iones metálicos, Immunocal mostró una capacidad significativa para contrarrestar los efectos de la depleción de glutatión mitocondrial y el estrés oxidativo, lo cual indica una neuroprotección robusta.

Adicionalmente, logró elevar los niveles de glutatión en cerebros de roedores hasta en un 300% en comparación con los controles tratados con caseína, demostrando de esta forma una consecuencia directa sobre la homeostasis del glutatión en tejidos del SNC.

Del mismo modo, Ignowski y *otros* <sup>(10)</sup>, realizó otro estudio experimental en Estados Unidos, utilizando de ratones machos tipo CD1 Elite que fueron tratados con Immunocal y posteriormente expuestos a un TCE moderado para observar si existía una mejora en los índices cognitivos, motores e histopatológicos de la lesión cerebral traumática en aquellos sujetos de prueba que habían recibido el suplemento. Este estudio reportó una disminución significativa en las neuronas



degenerativas, reducción en Iba1 (marcador microglial), disminución de la peroxidación lipídica y preservación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en los cerebros de los roedores tratados con Immunocal en comparación con los no tratados. Así mismo, Koza y otros<sup>(11)</sup> en un estudio realizado de forma similar en ratones tratados con Immunocal y expuestos a traumatismos craneoencefálicos (TCE) leves a moderados de carácter repetitivo, demostró una reducción significativa en la microgliosis a las 72 horas y astrogliosis tanto a las 2 semanas como a los 2 meses después del TCE, además del aumento en la síntesis de glutatión en las neuronas de los ratones sometidos al suplemento. Concluyeron que el uso de este precursor del glutatión es significativamente efectivo para aumentar

los niveles de este antioxidante esencial y, en ese orden, su uso suplementario tiene una fuerte evidencia de estimular la preservación del glutatión cerebral y la disminución de efectos neurodegenerativos, lo que demuestra su potencial preventivo y restaurador para diferentes condiciones que puedan actuar a través de los mecanismos oxidativos y neurodegenerativos del organismo.

En conclusión, Immunocal es un suplemento prometedor en el campo de las neurociencias, debido a que su composición y diseño como precursor de glutatión, han demostrado una alta efectividad en promover una correcta homeostasis entre las ERO y los diversos mecanismos antioxidantes del organismo, además de estimular significativamente la síntesis de glutatión celular en sus



diferentes niveles. Teniendo así una capacidad prometedora de uso como neuroprotector y posible uso como agente preventivo de varias afecciones del SNC, como se pudo observar en los estudios y reportes presentados en este trabajo. No obstante, se requieren estudios adicionales en modelos animales preclínicos de neurodegeneración y, posteriormente, ensayos clínicos de pacientes que padecen trastornos neurodegenerativos, para evaluar más a fondo el beneficio terapéutico de la suplementación con Immunocal y su efectividad a largo plazo.

## REFERENCIAS

1. Atkinson T, Ávila de Grado J, Comas Herrera A, De la Rica Escuín M, Gómez Pastor I, Lerma Gómez J, et al. Informe C. Avances en

enfermedades neurodegenerativas [Internet]. Madrid, España: 2023. Doi: 10.57952/z6b7-9227

2. Ballatori N, Krance SM, Notenboom S, Shi S, Tieu K, Hammond CL. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases. *Biol Chem.* 2009;390(3):191–214. Doi: 10.1515/BC.2009.033

3. Sienes Bailo P, Llorente Martín E, Calmarza P, Montolio Breva S, Bravo Gómez A, Pozo Giráldez A, et al. Implicación del estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas y posibles terapias antioxidantes. *Adv Lab Med.* 2022;3(4):351–60. Doi: 10.1515/almed-2022-0022

4. Díaz-Hung ML, González Fraguera ME, Blanco Lezcano L. El sistema antioxidante del glutatión en la etiopatología de la disfunción nigro-estriatal. *Rev Cuba Investig Biomed.* 2015;34(2):168–86. Disponible en:



<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=63156>

5. Dringen R, Gutterer JM, Hirrlinger J. Glutathione metabolism in brain: Metabolic interaction between astrocytes and neurons in the defense against reactive oxygen species. *Eur J Biochem.* 2000;267(16):4912–6. Doi: 10.1046/j.1432-1327.2000.01597.x

6. Martínez-Sámano J, Torres-Durán PV, Juárez-Oropeza MA. El glutathion y su asociación con las enfermedades neurodegenerativas, la esquizofrenia, el envejecimiento y la isquemia cerebral. *Rev Educ Bioquim.* 2011;30(2):56–67. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revdubio/reb-2011/reb112c.pdf>

7. Song W, Tavitian A, Cressatti M, Galindez C, Liberman A, Schipper HM. Cysteine-rich whey protein isolate (Immunocal®) ameliorates deficits in the GFAP.HMOX1 mouse

model of schizophrenia. *Free Radic Biol Med.* 2017;110:162–75. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.05.025

8. Chi L, Ke Y, Luo C, Gozal D, Liu R. Depletion of reduced glutathione enhances motor neuron degeneration in vitro and in vivo. *Neuroscience.* 2007;144(3):991–1003. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.09.064

9. Winter AN, Ross EK, Daliparthi V, Sumner WA, Kirchhof DM, Manning E, et al. A Cystine-Rich Whey Supplement (Immunocal®) Provides Neuroprotection from Diverse Oxidative Stress-Inducing Agents In Vitro by Preserving Cellular Glutathione. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017(3103272):1–15. Doi: 10.1155/2017/3103272

10. Ignowski E, Winter AN, Duval N, Fleming H, Wallace T, Manning E, et al. The cysteine-rich whey protein supplement, Immunocal®, preserves brain glutathione and improves



cognitive, motor, and  
histopathological indices of traumatic  
brain injury in a mouse model of  
controlled cortical impact. *Free Radic  
Biol Med.* 2018;124:328–41. Doi:  
10.1016/j.freeradbiomed.2018.06.026

11. Koza LA, Pena C, Russell M,  
Smith AC, Molnar J, Devine M, et al.  
Immunocal® limits gliosis in mouse  
models of repetitive mild-moderate  
traumatic brain injury. *Brain Res.*  
2023;1808:148338. Doi:  
10.1016/j.brainres.2023.148338