

Factor de Transferencia Mejorado

Suplemento Alimenticio que Contiene
Substancias Biológicamente Activas
para una Mejor Función Inmunológica



William J.
Hennen,
Ph.D.

MILLIONS SOLD

Introducción

SIDA, la sola mención de esta palabra causa visiones de personas, comunidades y continentes diezmados. Los estimados del año 2000 ponen la magnitud del problema mundial del SIDA en unas 50 millones de personas infectadas, 6 millones de casos nuevos cada año, 16 millones de fallecimientos anuales, 10 millones de huérfanos con una proyección de 40 millones de huérfanos por causa del SIDA para el año 2010.¹ El África del Sub-Sahara reporto unos 2.6 millones de fallecimientos por SIDA en 1999, con estimados que indican que un tercio de su población entre los 15 a 49 años está infectada con HIV.² Estos números son especialmente alarmantes cuando recordamos que el HIV era desconocido hace solo 2 décadas. Tan serias como son estas estadísticas, la información sobre la hepatitis "c" es aún más preocupante.

Mundialmente, las infecciones de hepatitis de virus de tipo C (HCV) son la causa principal de la hepatitis crónica, de la cirrosis al hígado, y del cáncer al hígado.³ Se estima que unos 170 millones de personas están infectadas crónicamente con HCV.⁴ La cirrosis terminal relacionada con la el virus de la hepatitis C (HCV), actualmente es la primera causa de trasplantes de hígado.⁵ La hepatitis C se identifico por primera vez en 1989.⁶ El curso normal de la enfermedad dura de 10 a 20 años.⁷ A medida que las infecciones de hepatitis C maduren, una mayor cantidad de personas infectadas se convertirán en candidatos para trasplantes de hígado, lo que va a dejar muy rezagada a la oferta de hígados trasplantables. El espectro de un mercado negro de hígados parece muy real.

Nuevas y mortales enfermedades están ganando poder y a la vez, los antibióticos están empezando a fallarnos a medida que las "superbacterias" resistentes a los antibióticos se convierten en un problema mundial⁸. Aun los alimentos que comemos no son seguros. De hecho, en los últimos 20 años se han identificado más de una docena de nuevos patógenos que se transportan en los alimentos.⁹ La rapidez de los viajes aéreos hace que las más distantes infecciones estén a solo unas horas de distancia.

Nuestro sistema inmunológico, una fuerza defensiva intrincada, interrelacionada y formada por miles de billones de células, es nuestra protección contra esta amenaza mortal diaria.^{10,11} Nuestra salud, calidad de vida y hasta nuestra supervivencia, dependen de la efectividad de nuestra respuesta inmunológica. Este sistema nos protege al reconocer los gérmenes y las células cancerosas, reaccionando y destruyendo a estos invasores y finalmente recordando estos patógenos y cánceres coma defensa contra futuras invasiones.

Hoy en día muchos factores contribuyen al debilitamiento general de las defensas de nuestro cuerpo. Examinaremos la naturaleza de los sistemas inmunológico innato y adaptativo, y consideraremos las investigaciones recientes sobre los agentes naturales que pueden salvar nuestras vidas, permitiéndonos hacer elecciones que pueden mejorar nuestra salud y protegernos en un entorno cada vez más peligroso.

El sistema inmunológico innato

El sistema inmunológico innato está formado por varios receptores, moléculas mensajeras como la interferona, y de células asesinas naturales NK (del inglés "Natural Killer cells") nuestra primera línea de defensa contra el cáncer y las enfermedades infecciosas.¹² La respuesta inmunológica innata se caracteriza porque actúa sin requerir una previa exposición a un agente infeccioso.¹³ Además, la intensidad de una respuesta innata no cambia cuando el sistema se ve expuesto repetidamente al mismo agente. La respuesta innata actúa más bien reconociendo los patrones distintos en los organismos y reaccionando a ellos.^{14,15} El reconocimiento de patrones está innatamente codificado en el DNA de nuestro sistema inmunológico y no requiere una exposición previa al agente microbiano.

Hay paralelos extraordinarios entre sistemas de organismos ampliamente separados, lo que indica que estos sistemas de defensa ancestrales son esenciales para la supervivencia.¹⁶ En el pasado, la inmunidad innata de los vertebrados se consideraba arcaica y obsoleta, pero hoy en día se sabe que es esencial para la función de la inmunidad adaptativa.¹⁷

ANTICUERPOS NATURALES

Los anticuerpos naturales están siempre presentes y no requieren de estímulo externo para aparecer. La razón principal de su presencia continua es su capacidad de ubicar y atacar los peligrosos agentes que se hallan en el medio ambiente. Estos anticuerpos no son producidos sólo por un sistema inmunológico efectivo, sino que son capaces de promover una respuesta inmunológica más efectiva. Después de una identificación inicial del invasor microbiano, estos anticuerpos son despertados como parte de una respuesta inmunológica adaptativa.

EL SISTEMA DE COMPLEMENTO¹⁸

La identificación o marcación de la célula infectada o maligna por un anticuerpo es parte del *proceso llamado proceso complementario de marcación*. El proceso complementario es parte del sistema inmunológico innato y proporciona la defensa inicial antimicrobiana, aun cuando fuera incompleta. El sistema complementario realiza 3 funciones primarias:

1. Oponización. Que incluye el marcado de las células dañadas o infectadas que necesitan ser destruidas y eliminadas del sistema.

2. Respuesta quimotáctica. El sistema complementario envía señales que movilizan las células inmunológicas y las llevan al lugar de la infección.

3. Complejo de ataque de membrana ("MAC" del inglés "Membrane attack complex"). El MAC se forma para destruir las células marcadas. Esencialmente, el MAC es una agrupación de proteínas complementarias que hacen un agujero en la membrana lipídica (grasa) del invasor, permitiendo que ingrese agua y se hinche hasta explotar como un balón excesivamente

inflado. Algunas bacterias y células de cáncer tienen la capacidad de destruir el MAC si su formación es lenta. Así que la velocidad de producción del MAC es esencial.¹⁹

Es importante notar que las membranas celulares de los animales están formadas por dos capas de lípidos. Las células animales parecen una diminuta gota de agua envuelta en una burbuja de dos capas de grasa. Por esta causa muchos de los virus se envuelven en una porción de la membrana lipídica del anfitrión cuando salen de la célula infectada. Al envolverse en una porción de la membrana de la célula anfitriona, los virus protegen sus frágiles fragmentos de RNA o DNA dentro de la envoltura lipídica. Esta envoltura también enmascara la partícula del virus, permitiéndole evadir la detección del sistema inmunológico del sistema inmunológico, disfrazándose de célula normal, aun cuando pequeña. Los virus que se envuelven en membranas del huésped se llaman *virus encubiertos*. Más adelante se muestra una lista parcial de los virus así encubiertos y no encubiertos. Como se puede ver, la lista de los virus encubiertos incluye una relación de los más notorios que están apareciendo en nuestros días.

VIRUS ENCUBIERTOS Y NO ENCUBIERTOS

Encubiertos

- ☒ Hepatitis B
- ☒ Epstein-Barr
- ☒ HIV
- ☒ Ebola
- ☒ Para-influenza
- ☒ Rabia
- ☒ Herpes simplex
- ☒ Viruela
- ☒ Rubeola
- ☒ Hanta
- ☒ Paperas
- ☒ Varicela zoster
- ☒ Hepatitis C
- ☒ Fiebre amarilla
- ☒ Influenza
- ☒ Paperas

No encubiertos

- ☒ Papiloma virus humano
- ☒ Hepatitis A

Los virus encubiertos, a diferencia de las células, no contienen maquinaria de reparación. Esta debilidad puede ser usada por el sistema complementario. Aun un pequeño corte por el MAC hace que la célula virulenta se rompa, destruyendo su capacidad infecciosa.²¹ Claramente, el

componente complemento del sistema inmunológico innato es vital en nuestra capacidad de luchar contra las infecciones virales.

CÉLULAS ASESINAS

La función principal de las células inmunológicas como las de los linfocitos citotóxicos T y de las células asesinas (NK) es la de destruir las células infectadas o dañadas. Las células T reciben una instrucción primaria en la glándula timo, que forma parte del sistema inmunológico adaptativo, del cual hablaremos más adelante. Sin embargo, las células asesinas (NK) son parte del sistema de respuesta innato y ubican células a las que les faltan los marcadores que las identifican como nuestras.²² Las células foráneas carecen de esos marcadores y las de cáncer a menudo han perdido sus auto- marcadores. Las células que carecen de auto-marcadores son atacadas por las células NK, mientras que las células normales con alto nivel de auto-marcadores son intencionalmente dejadas tranquilas sin ser atacadas por las células NK.²³ Uno podría decir que las células NK son como un batallón de Infantería; tienen papeles de defensa contra los invasores foráneos y de mantener el orden domestico contra las células rebeldes, en la política del cuerpo.

Una baja actividad de células NK está asociada a una serie de condiciones, como el cáncer, las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, enfermedades crónicas e infecciones, enfermedades autoinmunológicas y varios problemas genéticos y del comportamiento.²⁴ Las personas jóvenes, los ancianos y las personas que están bajo estrés tienen mayor susceptibilidad a problemas inmunológicos. El aumentar la actividad de las células NK puede ser crítico para fortalecer la inmunidad entre estos grupos de personas. Los descubrimientos de laboratorio indican que los jóvenes pueden tener menor resistencia al cáncer por causa de una menor actividad de las células NK.²⁵ Las células NK de las personas ancianas muestran una menor capacidad para multiplicarse cuando se estimulan y demuestran una capacidad menor para efectuar su función.²⁶

El estrés de una variedad de fuentes tales como una mala nutrición, estrés emocional, un asalto infeccioso, cáncer o heridas pueden debilitar la capacidad del sistema inmunológico de aprender nuevas estrategias de curación. Las reacciones inadecuadas hacia el estrés, y las heridas físicas, pueden conllevar a la disrupción de la inmunidad y la supresión de la actividad de las células NK.^{27,28,29} El estrés continuo reduce la actividad de las células NK y permite que los tumores crezcan mas rapido.³⁰ Las personas que tienen una menor actividad de las células NK también tienden a experimentar formas más frecuentes y severas de síndrome de fatiga crónica y disfunción inmunológica (del inglés "chronic fatigue immune dysfunction syndrome", o "CFIDS").³¹ Sin la funcionalidad de las células NK, las otras células del sistema inmunológico no se activan en forma optima.³² Los suplementos alimenticios que mejoran la acción de las células NK pueden ser críticamente importantes.

El sistema inmunológico adquirido

Muchas veces nuestra capacidad inmunológica innata es insuficiente contra la variedad de microbios que encontramos diariamente. En esos casos, nuestro sistema inmunológico tiene la capacidad de aprender y desarrollar nuevos instrumentos para hacer frente a los invasores microbianos. Estas respuestas inmunológicas se llaman respuestas adaptativas o adquiridas.

Las "células T" y "anticuerpos" son componentes del sistema inmunológico, involucrados en las respuestas de adaptación. Una vez expuestos a un agente infeccioso, nuestros cuerpos destruyen ese agente, tratando de identificarlo y reaccionar ante él. Este proceso toma de 10 a 14 días. Después de haber hecho frente exitosamente a una infección, nuestro sistema inmunológico retiene una memoria de lo que ha aprendido sobre ese microbio en particular, de manera que el cuerpo está preparado si es atacado nuevamente. Típicamente, no estamos al tanto de las exposiciones subsiguientes al mismo microbio, porque nuestro sistema inmunológico responde tan rápidamente y con tanta fuerza, que no le da oportunidad al microbio a que se reproduzca en forma efectiva. Este proceso o respuesta adaptativa es el resultado de una inmunidad adquirida. Este proceso es lento pero normalmente es muy efectivo. Cuatro componentes elementales de una respuesta adquirida son esenciales para una función adecuada. Estos son: (1) la glándula timo y el desarrollo de las células T, (2) anticuerpos, (3) citoquinas y (4) el factor de transferencia.

EL TIMO Y DESARROLLO DE LAS CÉLULAS T

La educación de las células inmunológicas se puede comparar al sistema escolar, en el que tenemos la escuela primaria, la secundaria, la universidad y la capacitación de postgrado. La glándula timo es la escuela primaria y secundaria de tres grupos de células inmunológicas. Por causa de su relación con el timo, estas células se llaman células "T". Incluyen las células T "de apoyo"; T "supresoras", y T "citotóxicas" (llamadas comúnmente "linfocitos citotóxicos T" (o "CTL" del inglés "Cytotoxic T-lymphocytes").

Cada tipo de célula T tiene su propia función particular. Las células de apoyo ayudan a otras células inmunológicas a efectuar estas importantes funciones:-...Las células T supresoras controlan la respuesta inmunológica y evitan que el sistema inmunológico sobrereacte. Las células de apoyo y las supresoras efectúan sus funciones trabajando indirectamente a través de otras células inmunológicas. Los linfocitos citotóxicos T (CTL) sin embargo, actúan directamente en las células invasoras. Se programan en el timo para buscar auto-marcadores y marcadores extraños. Una combinación de marcadores en la misma célula la identifica como una de las células propias del cuerpo que ha sido dañada.

Las funciones de capacitación inmunológica de la glándula timo son débiles en los bebés, pero aumentan su fuerza hasta alcanzar la pubertad. Después de la pubertad la glándula timo empieza a encogerse y continúa reduciéndose de tamaño y efectividad a través del resto de nuestra vida. La menor capacitación de las células T en un timo envejecido se cree responsable de las deficiencias inmunológicas que se desarrollan durante el envejecimiento.³³ El trabajo del timo es el de ayudarnos a reaccionar contra las células invasoras y no contra nuestras propias

Factor de Transferencia Mejorado

células normales. Pero a medida que el timo se encoge, se debilita la respuesta inmunológica normal del cuerpo contra los invasores, mientras que nuestro propio sistema inmunológico empieza a atacar con mayor fuerza a nuestros propios tejidos.³⁴

Una capacitación timica incompetente produce células T incapaces de interpretar adecuadamente los mensajes inmunológicos que reciben del medio ambiente. La suplementación alimentaria que apoya al timo mejora también el funcionamiento de las células T, produciendo una mejora notoria de la respuesta inmunológica general.

ANTICUERPOS

Los anticuerpos son moléculas proteicas producidas por las células "B". Los anticuerpos naturales reaccionan contra las formas más comunes de patógenos. Los anticuerpos naturales son tan importantes que están codificados en nuestro ADN y son parte de nuestro sistema inmunológico innato, formando solo una pequeña porción de nuestro repertorio total de anticuerpos. Adquirimos la mayoría de anticuerpos como resultado del proceso de reconocimiento y reacción inmunológico, que toma de 10 a 14 días en madurar. Estructuralmente, los anticuerpos tienen formas como garras que les permiten adherirse a las células invasoras o dañadas; una vez que el anticuerpo se ha adherido a la célula invasora o dañada, el resto del sistema inmunológico reacciona atacando y destruyendo la célula así marcada.

MACROFAGOS - "LOS GRANDES COMELONES"

Los macrófagos ("los grandes comelones") son células inmunológicas grandes que "tragan" enteras a las células muertas o dañadas y las desagregan. Si la célula ingerida está infectada o es maligna, el macrófago retiene intactas las secuencias foráneas, para usarlas como antígenos. Los antígenos sirven de "mapas" de reconocimiento para el sistema inmunológico, para estimular la producción de anticuerpos. Los macrófagos entonces actúan como *células de presentación de antígenos*, que significa que los macrófagos presentan los antígenos recién descubiertos en una forma que las células T puedan reconocer. Una vez que esto ha ocurrido, el sistema inmunológico puede iniciar una respuesta adaptativa inmunológica para eliminar cualquier célula foránea cancerosa.

Las células T de memoria y las células B se producen por el sistema inmunológico como una manera de guardar la información inmunológica que ha sido ganada por el huésped. Por mantener intacta su capacidad de memoria, la respuesta del sistema inmunológico durante la segunda exposición es usualmente tan efectiva que nosotros ni siquiera estamos al tanto de que hemos sido expuestos nuevamente.

CITOQUINAS

Además de producir células, el sistema inmunológico produce unas huestes de moléculas mensajeras y de control, conocidas como *citoquinas*. Las citoquinas juegan papeles

importantes en todas las fases de la respuesta inmunológica. Algunas citoquinas actúan como mediadoras de la inmunidad innata, mientras que otras forman parte de la inmunidad mayormente adquirida. En este último caso, las citoquinas controlan la activación, el crecimiento y la diferenciación de las células. Los factores de transferencia pueden estar entre las citoquinas más importantes.

El Factor de Transferencia (TF)

INTRODUCCIÓN: ¿QUE ES EL FACTOR DE TRANSFERENCIA?

Durante los estudios de tuberculosis a fines de la década de 1940, el Dr. H. Sherwood Lawrence descubrió que la competencia inmunológica de un donador podría ser transferida a un receptor inexperimentado usando extractos de bajo peso molecular obtenidos de las células blancas.³⁵ El Dr. Lawrence llamo a estos extractos de moléculas pequeñas "factores de transferencia" (TF, del inglés "Transfer Factor"). En el sistema inmunológico, si la glándula timo se compara a la escuela primaria y secundaria, el factor de transferencia se compara a los niveles de universidad y de postgrado. No se debe subestimar la importancia de esta educación superior más sofisticada. Los científicos descubrieron que los factores de transferencia son universalmente efectivos, a pesar de las diferencias entre las especies de donador y receptor. Este aspecto de los factores de transferencia es explicado parcialmente por esta creencia científica básica: *Mientras que más esencial sea un material o estructura para los organismos vivientes, es más común ver este material o estructura en todos los organismos vivientes.* Los factores de transferencia son componentes esenciales aun para los sistemas inmunológicos mas primitivos.³⁶

Un principio básico del sistema inmunológico es que debe poder responder rápida y específicamente, sin desgastarse a sí mismo por responder en exceso o atacar el tejido sano. Las preparaciones de factor de transferencia consisten de tres fracciones identificables que toman sus nombres por sus efectos descubiertos en el sistema inmunológico. Son *fracciones inductoras, antígeno-específicas y supresoras.*³⁷ La fracción de inducción del TF genera un estado general de alerta en el sistema inmunológico. La fracción antígeno-específica es una gama de etiquetas críticas, usadas por el sistema inmunológico para identificar una hueste de microbios enemigos. Mientras tanto, la fracción supresora evita que el sistema inmunológico se enfoque y emita toda su fuerza en una infección ya vencida ignorando nuevos invasores; es responsable de controlar las reacciones inmunológicas extremas que pueden ocasionar desordenes autoinmunológicas. Cada fracción (inductora, antígeno-espedfica y supresora) mejora uno o mas aspectos de la capacidad adaptativa del sistema inmunológico.

Como producto de un sistema inmunológico competente, el factor de transferencia puede enseñar a un sistema inmunológico menos competente como responder mejor. Las madres de los mamíferos proporcionan factores de transferencia a sus párvulos vía el calostro.³⁸ Las gallinas y otras especies que se reproducen mediante huevos depositan esos factores de transferencia dentro del huevo como una manera de proporcionar a sus retoños de una biblioteca de instrucciones inmunológicas e identificadores microbianos.³⁹

Factor de Transferencia Mejorado

A diferencia de los anticuerpos, que son moléculas grandes, los factores de transferencia son muy pequeños.⁴⁰ De hecho, su pequeño tamaño ayuda a hacerlos no alergénicos.⁴¹ Mientras que los anticuerpos se usan cuando se adhieren a la pared celular o proteína ofensoras, los factores de transferencia efectúan un papel diferente. Son moléculas mensajeras que educan y alertan sobre un peligro potencial a las células sin experiencia. En este aspecto los factores de transferencia efectúan un papel catalítico en el sistema inmunológico-iniciando el efecto sin ser consumidas.⁴²

Originalmente las preparaciones de factores de transferencia se administraban mediante inyección.⁴³ Sin embargo, los estudios posteriores demostraron que son igualmente efectivos cuando se toman por vía oral.⁴⁴ Las fracciones inductoras y supresoras no específicas de los factores de transferencia son completamente compatibles entre especies diferentes. Los factores de transferencia antígeno-específicos son específicos para un patógeno particular y varían de especie a especie. Un ejemplo puede ayudar a ilustrar el beneficio potencial de los factores de transferencia específicos en receptores de especies diferentes que al donador.

Aun cuando la enfermedad altamente contagiosa y a menudo fatal de la viruela devastó muchas comunidades europeas y americanas en 1700, un grupo de personas pareció sobrevivir a la epidemia: las ordeñadoras. Ellas frecuentemente contraían una variedad de viruela vacuna, de las vacas infectadas, al ordeñarlas, al exponer una herida o corte en la piel. Ellas a menudo pasaban por un periodo de enfermedad mucho más moderado que se resolvía con poca dificultad. Entonces se descubrió que estas ordeñadoras que habían contraído la variedad vacuna de la viruela eran inmunes a la variedad humana. En un experimento clásico de inoculación temprana, Edward Jenner vacunó a un muchacho con viruela vacuna y demostró que el niño estaba protegido contra la viruela. La relación entre estas dos variedades de viruela, la humana y la vacuna, es un caso de cruce de antígenos donde el sistema inmunológico reconoce los dos patógenos diferentes después de haber sido expuesto a uno de los dos. El cruce de los antígenos entre seres humanos y los bovinos es altamente posible. Los factores de transferencia bovinos deben entonces poder proteger a los seres humanos contra los correspondientes patógenos humanos, permitiendo un curso de enfermedad más leve. El Apéndice 1 contiene una lista más completa de los patógenos humanos y los patógenos bovinos relacionados.

En forma similar, los hombres y los pollos han compartido el mismo medio ambiente por miles de años. El Apéndice 2 muestra una lista parcial de los patógenos (enfermedades) humanos y su posible cruce de reactividad con los patógenos avícolas relacionados.

BENEFICIOS DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA

Los fascinantes beneficios de los factores de transferencia (la esencia del mensaje inmunológico), podría producir una revolución en la medicina. Es clara la necesidad de tal arma en nuestro arsenal. "Los factores de transferencia tienen un papel muy importante en la medicina moderna, la cual encara nuevos virus emergentes como los del SIDA, ebola, o la reaparición de viejas patologías como la tuberculosis."⁴⁵ Sin embargo, hay siempre muchas que se resisten a las nuevas ideas, a pesar de los beneficios. En un simposio internacional sobre los

Factor de Transferencia Mejorado

factores de transferencia, el Dr. D. Viza resumió esta resistencia convencional de la siguiente manera:

Al final del siglo 20, el triunfo de la biología es indisputable ...

Sin embargo, el triunfo de la ciencia biológica está lejos de ser completo. La devastación ocasionada por enfermedades como el cáncer continua en aumento. La patogénesis del SIDA aun nos elude.

En el campo de la ciencia inductiva, el paradigma dominante puede raramente ser desafiado en un ataque frontal, especialmente cuando es aparentemente exitoso y solo las que Kuhn llama "revoluciones científicas" pueden derribarlo. Por ello no es de sorprendernos que el concepto del factor de transferencia es considerado con desdén ... [ya que] su modo de acción putativo contraviene los dogmas de la inmunología y de la biología molecular. Cuando los hechos desafían los dogmas establecidos, sean estos religiosos, filosóficos, o científicos, entonces deben suprimirseporque desafían el paradigma prevalente. Sin embargo, cuando las observaciones pertenecen a los desordenes letales, su supresión en el nombre de los dogmas puede ser considerada criminal. Ante la insuficiencia de la ciencia médica en controlar la pandemia del SIDA, el factor de transferencia que se ha usado efectivamente para el tratamiento o la prevención de infecciones virales, puede mas rápidamente y de inicio, sobreponer el prejuicio y el rechazo.⁴⁶

Se han publicado las sesiones del Decimo Simposio Internacional Sobre el Factor de Transferencia mostrando y revisando los beneficios de los factores de transferencia.^{47, 48,49} Los reportes cubren el uso exitoso de los factores de transferencia para enfrentar las enfermedades virales, parasíticas, micóticas, malignas, neurológicas y autoinmunológicas. El factor de transferencia ha demostrado su utilidad en todas las edades, desde la niñez hasta la vejez. Los beneficios del uso en seres humanos de factores de transferencia derivados de animales ha sido ilustrado repetidamente. En manera semejante se ha demostrado la eficacia de su administración oral. En la mayoría de las investigaciones publicadas sobre el uso del factor de transferencia, ya estaban presentes la enfermedad y el malestar. Pero el verdadero poder del factor de transferencia está en la prevención misma. El uso del factor de transferencia en la prevención de enfermedades y el mantenimiento de la salud es su mayor beneficio potencial y se ha establecido ampliamente su seguridad cuando se usa crónicamente. La futura carga financiera en el cuidado médico puede reducirse significativamente por el uso general del factor de transferencia.

FUENTES Y SEGURIDAD DEL FACTOR DE TRANSFERENCIA

El factor de transferencia se descubrió inicialmente en el interior de las células blancas de un ser humano. Actualmente hay dos patentes que gobiernan la producción comercial del factor de transferencia procedente del calostro⁵⁰ y de los huevos.⁵¹

El factor de transferencia tiene un excelente record de seguridad y no se han reportado efectos secundarios adversos. Esto se ha demostrado aun cuando el factor de transferencia se administró en exceso o por muchos años.⁵² Los infantes y los ancianos son los dos grupos que

tienen mayor riesgo de infección. En particular, la administración oral del factor de transferencia es conveniente y fácilmente aceptada por todas las edades.⁵³

Además hay más de 3,000 publicaciones sobre el factor de transferencia desde que se reportó en 1949. Los estudios para su uso humano han demostrado que puede ayudar a reducir el sufrimiento innecesario en forma simple y segura. Quien desee examinar más completamente la información sobre el factor de transferencia y sus beneficios para la salud humana, pueden referirse al folleto *Transfer Factor: Natural Immune Booster* (en inglés).

Trabajo conjunto de la inmunidad innata y la de adaptación

Las investigaciones recientes han mejorado significativamente nuestro entendimiento de la interrelación entre los sistemas inmunológico innato y de adaptación. Sabemos ahora que el sistema inmunológico innato inicia y mejora la más lenta pero más específica respuesta inmunológica adquirida.²² El sistema complementario es el lugar en el que se unen la reacción inmunológica innata y la reacción inmunológica ulterior, proporcionando una respuesta inmunológica continua.⁵⁵ Las células asesinas naturales (NK, del inglés "Natural Killer") se consideran normalmente parte del sistema inmunológico innato. Sin embargo, estas producen un número de citoquinas (moléculas mensajeras) que son potentes reguladores inmunológicos de la respuesta inmunológica de adaptación.⁵⁶

Evasión inmunológica microbiana y maligna

La mayoría de patógenos que invaden el cuerpo humano son atacados activamente por el sistema inmunológico. Algunos patógenos evaden la detección y se defienden con técnicas de "capa y espada". Las estrategias de "capa" o camuflaje, incluyen el cambio constante de antígenos superficiales, en un proceso llamado desplazamiento de antígenos o de interferencia de presentación de antígenos. Esto hace que la célula infestada sea invisible a ciertas partes del sistema inmunológico.⁵⁷ Las técnicas "de espada" incluyen el ataque e infección y destrucción de las células inmunológicas mismas, como en el caso del virus de inmunodeficiencia humana (VIH, o "HIV", del inglés "Human Immuno deficiency Virus") Otras técnicas evasivas usadas por los patógenos incluyen tácticas como la de mudar los marcadores antígenos. Estos marcadores son las asas de las células infectadas, de las cuales se sujeta el sistema inmunológico. Al producir una abundante cantidad de asas sueltas, las células inmunológicas tienen tanto que hacer que no tienen opción a adherirse a los verdaderos patógenos. Mientras tanto, otros patógenos desbaratan el sistema complementario a fin de evadir la detección. Por ejemplo, una elegante técnica patógena incluye la producción de proteínas inhibitoras complementarias (imitación molecular) las que bloquean la activación complementaria.⁵⁸ Otra técnica evasiva usada por los patógenos incluye el irrumpir la producción de citoquinas, lo cual produce una falsa sensación de seguridad en el sistema inmunológico.⁵⁹

La evasión del sistema inmunológico de las células de cáncer es ejemplo de cómo los invasores pueden circunvenir el sistema de inmunidad. Las células del cáncer se derivan de nuestras propias células y esto complica el proceso de monitoreo inmunológico porque se parecen mucho a las células normales.⁶⁰ Inicialmente, las células que se transforman en células cancerosas retienen todos los auto-marcadores que las definen como nuestras propias células. Sin embargo, estas células cancerosas también tienen marcadores que no deben estar presentes en nuestras propias células. Estos marcadores indican que la célula está dañada y su presencia emite señales a los linfocitos T citotóxicos (CTL) para que la célula sea destruida antes de que pueda multiplicarse. Pero si la respuesta inmunológica es lenta, por cualquier razón, la célula cancerosa tiene oportunidad de multiplicarse. Cuando el sistema inmunológico sí responde, estas células que son más susceptibles al ataque de las CTL serán selectivamente aniquiladas.

Ocasionalmente una célula cancerosa muta un poco más y produce células hijas que no tienen auto-marcadores. Esta situación es crítica por dos razones. Primero, la pérdida de los auto-marcadores aumenta la capacidad del cáncer para metastatizarse. Segundo, los CTL ya no pueden reconocer a la célula cancerosa y destruirla. En este punto entran a funcionar las células NK que atacan a las células foráneas. De hecho, los anticuerpos naturales y los producidos están comúnmente presentes en la sangre de los pacientes con cáncer. Lamentablemente, las respuestas de estos ' anticuerpos hacia muchos tipos de cáncer es inefectiva para detener el crecimiento del tumor.⁶¹

Sin embargo, esta respuesta débil de los anticuerpos es suficiente para despertar el sistema complementario. La acción de los anticuerpos restringe la deposición de la etiqueta iC3b a las células de los tumores ... de manera que el tejido normal que los rodea es dejado en paz. Pero a menudo la activación del complejo de ataque a las membranas (MAC) es bloqueado por proteínas inhibitoras o reguladoras que están también presentes en las células cancerosas. Por eso las células cancerosas pueden rechazar la formación de MAC si su producción es lenta.⁶² Los tumores parecen poder desarrollar varios otros mecanismos de escape inmunológico que inactivan células específicas o previenen la activación de mecanismos anticancerosos.⁶³

Los suplementos alimenticios

Si una infección o anomalía celular es demasiado compleja, las células del sistema inmunológico, inadecuadamente entrenadas podrían no ser capaces de desarrollar la capacidad de enfrentarla lo suficientemente rápido, y nos enfermamos. Entonces, puede ser necesario un apoyo adicional externo. Convencionalmente hemos usado drogas o medicinas (antibióticos), cuando nos enfermamos. La función de la mayoría de drogas o medicinas es reemplazar, en vez de fortalecer el sistema inmunológico. A menudo la toxicidad de una droga para cierto microbio o célula cancerosa tiene también efectos negativos en otras partes del cuerpo.⁶⁴ Por su parte un suplemento fortalece al cuerpo desde el interior, trabajando con el cuerpo en vez de pasar por alto sus funciones naturales. Este método reduce el riesgo de los efectos colaterales tóxicos. Antes de la invención de la escritura el hombre usaba suplementos

alimenticios para mejorar su salud. La mayoría de esos suplementos se derivaban de plantas que contenían ciertas propiedades curativas peculiares. Dos de los más antiguos registros sobre suplementación medicinal vienen del Codex de la Dinastía Shang, de la China (aprox. 1766 a 1122 AC). El sistema médico hindú ayurvédico data del siglo VII DC. En la antigua América, la equinacea se usaba desde Texas hasta Saskatchewan. Toda la disciplina de la etnofarmacología se desarrolló para capturar y sustanciar la medicina folklórica de las culturas del mundo.

Se ha descubierto que muchos de los más antiguos y reverenciados suplementos fortalecen el sistema inmunológico. Es interesante que las plantas pueden no ser la fuente más antigua de suplementos para el sistema inmunológico usado por el hombre. El suplemento inmunológico más antiguo podría ser el factor de transferencia que se halla en los huevos y el calostro.

AGENTES IMMUNOLOGICOS QUE SE HALLAN EN EL CALOSTRO

Factor de transferencia. La primera leche de la madre de los animales mamíferos contiene naturalmente factores de transferencia que reflejan su rica experiencia inmunológica.⁶⁵ Si al bebé se le permite lactar, la inmunidad inicial se establece rápidamente. Esta es la manera en que la naturaleza educa rápidamente al sistema inexperimentado del infante de los peligros de un mundo infestado de microbios.⁶⁶ Por otra parte, los infantes que no son alimentados con pecho muestran una mayor susceptibilidad a infecciones, alergias y cáncer infantil.⁶⁷

La naturaleza de una vaca lechera moderna es tal que ella está en íntimo contacto microbiano con su medio ambiente y produce mucho más calostro (y por eso, más factores de transferencia) que las necesidades del becerro. Como los factores de transferencia son universalmente efectivos a pesar de las diferencias entre las especies del donador y del receptor, la recolección del exceso de calostro y el aislamiento de los factores de transferencia proporcionan una fuente comercial de factor de transferencia para el consumo humano. Originalmente, las preparaciones de factor de transferencia se administraban por inyección.⁶⁸ Sin embargo, los estudios posteriores claramente establecieron que el factor de transferencia es también efectivo cuando se toma oralmente. Es obvio que la naturaleza tenía la intención de que se tomaran los factores de transferencia del calostro en forma oral.

El factor de transferencia, como extracto del calostro, se reconoce generalmente como seguro ("*GRAS*": del inglés "*Generally Recognized as Safe*") y se considera tener un perfil de seguridad similar al de la leche. Aun cuando la intolerancia a la lactosa debida a la ingestión de la leche está presente hasta cierto punto en muchas poblaciones, aun las personas que son clínicamente sensibles a la lactosa pueden tolerar de dos a seis gramos de lactosa, como resultado de la degradación bacteriana de la lactosa.⁶⁹ A diferencia de los anticuerpos de moléculas grandes, los factores de transferencia son bastante pequeños.⁷⁰ Como se indicó anteriormente, el pequeño tamaño de los factores de transferencia ayuda a hacerlos no alergénicos. De hecho, son las inmunoglobulinas (anticuerpos) que se hallan en el calostro bovino la fuente de la mayoría de las alergias en los seres humanos.⁷¹

Suplementos de anticuerpos (inmunoglobulinas). La absorción de las inmunoglobulinas maternas cesa después de las primeras 30 horas de vida en el ser humano.⁷² Después de las 30 horas de vida no se ha demostrado una absorción de anticuerpos intactos en los seres humanos.⁷³ La administración oral de anticuerpos en seres humanos lleva a la rápida degradación de los anticuerpos, por causa de la acidez estomacal y la acción de las enzimas intestinales. Por eso la recomendación de la neutralización de los ácidos del estómago y de las enzimas intestinales para un máximo beneficio de los anticuerpos de administración oral⁷⁴. La marca de la diarrea es el rápido tránsito y la incompleta digestión. Es exactamente en esas condiciones que la ingestión oral de anticuerpos es más efectiva.⁷⁵ No se requiere la absorción de anticuerpos enteros, porque el agente problemático está en los intestinos. Los anticuerpos de una especie no son efectivos en otra especie. No pueden esperarse efectos sistémicos positivos después de la administración oral de anticuerpos foráneos en los seres humanos.⁷⁶

Lactoferrina. La lactoferrina es una proteína que enlaza al hierro.⁷⁷ Por sus propiedades de enlazar al hierro, se ha propuesto que la lactoferrina actúa como agente bacteriostático al enlazar el hierro del que necesitan las bacterias que requieren de hierro. La lactoferrina se halla en altas concentraciones en el calostro humano, pero el nivel de la lactoferrina bovina es muy bajo. Por eso el consumo de calostro bovino como fuente de lactoferrina no es efectivo.

LOS AGENTES IMMUNOLOGICOS QUE SE HALLAN EN LOS HUEVOS

Factor de transferencia. Las gallinas y otras especies ovíparas depositan sus factores de transferencia dentro del huevo para pasar a su descendencia una biblioteca descriptiva, con instrucciones e identificadores microbianos para el sistema inmunológico.⁷⁸ A diferencia de los mamíferos, las aves y demás ovíparas solo tienen una oportunidad de pasar la experiencia inmunológica de la madre a los hijos, y eso es solo durante el tiempo de formación del ave en el huevo.

Las aves, aun más que los animales que comen pasto, están en contacto íntimo con su medio ambiente ya que a menudo se alimentan de insectos y de lombrices. Además, las aves deben ingerir pequeñas piedras para que sus buches muelan las semillas. Este proceso asegura la exposición a los virus, bacterias y parásitos que se hallan en forma abundante en el suelo.

Los huevos frescos han sido alimento básico del hombre desde hace muchos milenios. Los factores de transferencia han sido efectivos universalmente a pesar de las diferencias entre las especies del donador y del receptor. Por eso el cosechar los huevos y aislar los factores de transferencia proporciona una fuente comercial de factores de transferencia para consumo humano. Originalmente las preparaciones de factor de transferencia se administraban mediante inyección.⁷⁹ Sin embargo, estudios últimos han establecido claramente que el factor de transferencia es también efectivo cuando se toma oralmente. A diferencia de los anticuerpos de moléculas grandes, los factores de transferencia son bastante pequeños.⁸⁰ Su pequeño tamaño ayuda a hacerlos no alergénicos. El uso de huevos enteros no cocidos y en polvo a diferencia de los extractos cuidadosamente pasteurizados de la yema expone al consumidor a las claras no desnaturalizadas de los huevos, que es la fuente de la mayoría de los alérgenos del huevo.⁸¹

Suplementos de anticuerpos (inmunoglobulinas) de huevo. En los seres humanos, la absorción de inmunoglobulinas maternas cesa después de las primeras 30 horas de vida.⁸² Después de las primeras 30 horas de vida no se ha mostrado una absorción de anticuerpos intactos en seres humanos.⁸³ La administración oral de anticuerpos a los seres humanos causa que los anticuerpos se degraden por causa de la acidez del estomago y la acción de las enzimas intestinales. Esto trajo la recomendación de la neutralización de la acidez del estomago y de las enzimas intestinales de los anticuerpos administrados oralmente.⁸⁴ En una revisión reciente del uso de "IgY" en las infecciones intestinales se reitero esta preocupación. "Sin embargo, aun controversia de la estabilidad de IgY a través del tracto GI. El hallar una manera efectiva de proteger los anticuerpos de ser degradados en el tracto GI abriría la puerta de adelantos significativos en la tecnología de IgY y las aplicaciones nutraceuticas".⁸⁵ El rápido transito y la incompleta digestión son las marcas de la diarrea. Es exactamente en esa condición que la ingestión oral de anticuerpos es mas efectiva.⁸⁶ No se requiere la absorción de anticuerpos intactos porque el agente problemático esta en los intestinos. Los anticuerpos de aves ofrecen muchas ventajas en el laboratorio sobre los tradicionales anticuerpos de mamíferos, por las diferencias evolutivas entre el IgG mamífero y el IgY gallinaceo. La fuente primaria de estas ventajas es que los anticuerpos de gallina no activan el sistema complementario humano ni los receptores Fc, que son componentes críticos de una respuesta inmunológica humana efectiva.⁸⁷ Lo que en el entorno inerte del laboratorio es beneficioso, en el cuerpo es un detrimento. Esto reenfatiza el bien conocido hecho de que los anticuerpos de una especie no son efectivos para otra especie. No hay efectos sistémicos positivos que se puedan esperar de la administración de anticuerpos de gallina en seres humanos.⁸⁸

EL ZINC Y EL APOYO DEL TIMO

Zinc. El zinc es un elemento esencial para el crecimiento, la función del sistema nervioso y especialmente para la respuesta del sistema inmunológico. La relevancia del zinc para la eficiencia inmunológica ha sido bien establecida.⁸⁹ Las personas con deficiencia de zinc experimentan una mayor susceptibilidad a una variedad de patogenos.⁹⁰ La regulación de la inmunidad innata, y la función de maduración de linfocitos y monocitos depende críticamente de la concentración de zinc.⁹¹

Con el paso de los años los seres humanos pasan por una reducción progresiva de los niveles de zinc. Los estudios indican que la regresión del timo relacionada con la edad y las disfunciones periféricas inmunológicas no son eventos intrínsecos e irreversibles, sino grandemente dependientes de la alteración de los niveles de zinc.⁹² Es interesante que la melatonina ayuda a restaurar el equilibrio de valores del zinc de negativos a positivos, demostrando aun más la interdependencia de los sistemas neuroendocrino, digestivo e inmunológico.⁹³ Bastó la administración de 10 mg de zinc como suplemento para mejorar la respuesta inmunológica mediada por células en una población de edad avanzada.⁹⁴ De manera similar, solo 5 miligramos de zinc al día redujeron la morbilidad y mejoraron la función inmunológica, así como el crecimiento de infantes de poco peso y gestación completa.⁹⁵

Timolina. La hormona timolina proviene del timo. La reducción de niveles de esta hormona ocurre en la inmunodeficiencia y enfermedades autoinmunitarias. Se ha demostrado que la timolina juega un papel en las interacciones inmunológicas y neuroendocrinas.⁹⁶ Además, la timolina ha demostrado reducir el dolor de la inflamación.⁹⁷ La timolina no es activa por sí misma; requiere la presencia de cantidades iguales de zinc para ser bioactiva.⁹⁸ En una de las series de pruebas, el mayor nivel de efectividad de las vacunas se logró con la mezcla de timolina y zinc administrados concurrentemente.⁹⁹ En el caso del SIDA, los niveles de timolina totales no disminuyeron, pero los de timolina activa se redujeron a niveles prácticamente indetectables. Al añadir zinc se recuperó toda la actividad faltante de la timolina.¹⁰⁰

Los niveles de plasma de timolina activa también bajan en el cáncer a la cervix por la poca disponibilidad del zinc. De manera que la suplementación de zinc puede restaurar la eficiencia inmunológica central y periférica en el carcinoma cervical.¹⁰¹ Una reciente examinación de la importancia del zinc indicó que "determina significativamente el desarrollo de las enfermedades".¹⁰²

Carbohidratos Adyuvantes

Agaricus Blazei (Sen Su Take)

El *Agaricus blazei* está considerado por muchos como el rey de los champiñones medicinales. Por miles de años se han reportado los beneficios de salud del *Agaricus blazei* y la aplicación de métodos científicos modernos han validado el uso tradicional y los beneficios del *Agaricus blazei*. El Dr. Fujimiya y sus colegas han estudiado los efectos de los extractos del *Agaricus blazei* en tumores sólidos. Ellos encontraron que cuando se le inyecta extractos de *Agaricus blazei* a un tumor sólido, este comienza a encogerse. Es muy interesante encontrar que otros tumores presentes en el paciente también comienzan a encogerse. Dicha respuesta es una indicación clara de una reacción del sistema inmunológico.¹⁰³ El Dr. Fujimiya pudo demostrar que las células asesinas naturales del cuerpo (NK) pudieron reconocer y atacar activamente los tumores locales y los distantes.¹⁰⁴ El Dr. Fujimiya encontró que la actividad citotóxica (o asesina celular) del *Agaricus blazei* era selectiva para las células tumorosas.

El Dr. Mizuno, et al. demostró claramente que las poblaciones de células T de apoyo (CD4+) y las células T citotóxicas (CD8+) incrementaron significativamente después de una administración oral de extracto de *Agaricus blazei*.¹⁰⁵ Se sabe que el 5-Fluorouracil, una droga anticancerígena común, suprime el sistema inmunológico.¹⁰⁶ Al incluir los extractos polisacáridos de *Agaricus blazei* en un programa con el fármaco 5-Fluorouracil, se aumentaron los efectos anticancerígenos del 5-Fluorouracil.¹⁰⁷ Estos resultados, junto con el trabajo del Dr. Ito, indican claramente que los efectos del *Agaricus blazei* contra los tumores ocurre por medio del fortalecimiento del sistema inmunológico del paciente.¹⁰⁸

Cordyceps Sinensis

El *Cordyceps sinensis* es un hongo muy valioso en la China como alimento tónico y medicina herbácea. Su uso en la medicina China es milenario. En la antigua China, el *Cordyceps sinensis*

fue usado para acelerar la recuperación de la fatiga, un efecto que recientemente ha sido científicamente validado. Más de dos mil pacientes fueron sometidos a pruebas con *Cordyceps sinensis*. Los investigadores no pudieron establecer un nivel de toxicidad en las dosis, lo cual muestra que es muy seguro. El único efecto presentado por ingestión crónica de *Cordyceps sinensis* ha sido un incremento en el conteo de esperma y en el peso de los testículos. Una revisión exhaustiva de las literaturas China e Inglesa, dividida en dos partes, provee una validación histórica y científica amplia para la seguridad y los beneficios del *Cordyceps sinensis*.¹⁰⁹

Efectos en el sistema inmunológico. El extracto de *Cordyceps sinensis* aumenta grandemente los niveles muy bajos de interferon gama, la necrosis de tumores de factor alfa y la interleukina-I en cepas de células de leucemia. El *Cordyceps sinensis* también incrementa la producción de interleukina 2 y su absorción por las células inmunológicas. Cada una de estas citoquinas está asociada con el incremento de la actividad antiviral y/o contra los tumores, así también como la respuesta inmunológica general.

Una preparación de *Cordyceps* causó un aumento significativo en el número de células T de apoyo y un incremento del promedio entre las células T de apoyo y las células T supresoras. El *Cordyceps* aumenta la actividad de las células NK. No se debe subestimar la importancia de estos efectos (Ver por ejemplo la discusión previa sobre las células asesinas naturales).

Contra tumores|Cancer. Como se discutió, los tumores usan cientos de métodos para escapar de la vigilancia inmunológica. Dos técnicas son: la baja de la regulación de sus propias marcas de identificación en la superficie de las células tumorosas y la reducción de la migración y el ataque de los macrófagos contra las células tumorosas. Esta última técnica a menudo se ve dramáticamente en los tumores linfáticos.

Los efectos del *Cordyceps sinensis* contra los tumores es mediado por medio de su acción como modulador inmunológico en vez de ir a través de cualquier toxicidad directa contra las células con cáncer. Los extractos del *Cordyceps sinensis* causan un incremento en la aparición de estas marcas, haciendo que el sistema de vigilancia inmunológica del paciente sea más efectivo contra aquellas células tumorosas que bajaron la regulación de sus propias marcas de identificación como medio de evasión inmunológica. La administración oral de *Cordyceps sinensis* también indujo una actividad macrófaga arriba del nivel normal, resultando en la reducción del tamaño del linfoma y en el incremento del promedio de supervivencia en ratones.

Se ha probado el *Cordyceps sinensis* contra otros tipos de células de cáncer. Los extractos de *Cordyceps sinensis* incrementaron el tiempo medio de supervivencia de ratones que tenían el carcinoma ascítico de Ehrlich o el fibrosarcoma Meth-A en un 300%. El extracto de *Cordyceps sinensis*, combinado con células sanguíneas mononucleares, inhibieron la proliferación de las células de leucemia humana U937 en un 78 a 83%. Las células de cáncer a menudo son células inmaduras, y la maduración de las células de cáncer disminuye sus características cancerosas. El examen de las células U937 después del tratamiento con extracto de *Cordyceps sinensis* demostró que cerca del 50% de las células de leucemia se convirtieron en monocigotes maduros y en macrófagos. El *Cordyceps sinensis* también reduce la formación de colonias de melanoma B16 y ayudan a mantener la actividad de las células NK, a pesar de la presencia del

Factor de Transferencia Mejorado

fármaco inmunosupresor ciclofosfamida, sugiriendo su utilidad potencial para tratar de cáncer en pacientes con deficiencia inmunológica. Las células T de apoyo también fueron protegidas de los efectos perniciosos del fármaco inmunosupresor acetato de prednisolona. Estos resultados apoyaron aun más el uso potencial del Cordyceps en pacientes con deficiencia o supresión inmunológica.

Al parecer el *Cordyceps sinensis* evoca una respuesta inmunológica equilibrada. Las altas dosis de *Cordyceps sinensis* (4 g/kg./día) en trasplantes experimentales significan una prolongación significativa del tiempo de supervivencia de cultivos aplicados con diferentes trasplantes de piel. Además se ha sugerido que el Cordyceps puede tener un gran potencial para el manejo del lupus eritematoso sistémico humanos (SLE), que es una enfermedad autoinmunitaria que involucra muchos órganos. Los ingredientes inmunosupresores que contiene el *Cordyceps sinensis* no son citotóxicos para las células mononucleares humanas.

Antiinfeccioso. La administración oral de *Cordyceps sinensis* fue probada contra las infecciones sistémicas de la salmonella. Los efectos protectores probablemente se debieron al aumento previamente observado de la respuesta de los anticuerpos. El *Cordyceps sinensis* también mejora la función hepática y posiblemente ajusta la competencia inmunológica corporal en los pacientes con hepatitis B crónica.

Resumen. El *Cordyceps sinensis* tiene efectos inmunoestimulantes e inmunosupresores. El Cordyceps estimula significativamente los efectos protectores en el hígado y los riñones, y tiene un perfil muy seguro, aún durante la ingestión crónica de dosis grandes.

GLUCANOS

La defensa contra hongos tales como la levadura es una de las funciones más primitivas del sistema inmunológico. Esto se logra por medio del reconocimiento de patrones moleculares que solamente se encuentran en las paredes celulares de los microorganismos. Uno de los principales patrones moleculares es el poli-1,de betaglucosa 3, o betaglucano. Se han publicado cientos de investigaciones sobre los varios aspectos de la capacidad de los betaglucanos para modificar las respuestas biológicas.¹¹⁰

Las células asesinas naturales requieren de señales duales antes de ser violentas. Cuando una célula cancerosa es marcada con un sistema complementario de proteínas, las células asesinas naturales (NK) pueden adherirse a la célula cancerosa. Si una segunda molécula de señal confirmatoria está presente en la célula cancerosa, las células NK son activadas y la célula cancerosa es destruida. Si hay ausencia de la segunda señal, o si la célula cancerosa ha destruido un bloqueo de proteínas, la célula tumoral sobrevivirá.

Primero se reportó en 1963¹¹¹ que los betaglucanos estimulan el rechazo de tumores. Al parecer los betaglucanos suplen la segunda señal que completa la activación de las células NK. Habiendo recibido las señales de reconocimiento y activación, las células NK están autorizadas para destruir su blanco maligno.¹¹² Este puede ser el mismo mecanismo que es responsable por la frecuencia de la regresión del tumor después de una infección.¹¹³

Factor de Transferencia Mejorado

Las bacterias como la *Escherichia coli* y el *Staphylococcus aureus* pueden producir infecciones sépticas letales en animales. El tratar los animales con betaglucanos antes de una infección bacteriana previene la muerte.^{114,115} En seres humanos, la administración de glucanos antes de las operaciones reducen las infecciones y la muerte en 39% después de una operación de alto riesgo.¹¹⁶

Se han administrado los betaglucanos en inyecciones intramusculares e intravenosas, además también es bioactivo cuando se administra oralmente.¹¹⁷ Se incluyen en las fuentes de betaglucanos la levadura, los champiñones,¹¹⁸ incluyendo el Shiitake¹¹⁹ y el Maitake de fracción D¹²⁰ y ciertas plantas avanzadas.¹²¹

MANANOS

El acemanano es la mayor fracción de carbohidratos obtenidos del gel de la hoja del *Aloe vera*.¹²² Parte o todo el beneficio inmunológico del gel de *Aloe* parece provenir de cierta fracción de acemananos del gel.

El uso del gel de *Aloe vera* como tratamiento para la piel data desde hace cientos de años atrás. Se ha demostrado recientemente que los acemananos reducen los efectos del daño a la piel por radiación si se aplica inmediatamente sucedida la radiación, y después, por dos semanas continuas de haberse expuesto a ella.¹²³ La radiación también es extremadamente dañina para las células inmunológicas. Al parecer el acemanano es una adición efectiva a la cirugía y la radiación.¹²¹ El beneficio del acemanano probablemente se debe a su apoyo a las células inmunológicas durante y después de una radiación.¹²⁵

Por lo menos dos tipos de células inmunológicas pueden ser fuertemente afectadas por los acemananos. Los acemananos aumentan en casi un 50%¹²⁶ el número y la capacidad asesina de los linfocitos T citotóxicos (CTL). Los macrófagos incubados con acemanano por 10 minutos demostraron un incremento de 10 veces más en su capacidad de matar la levadura *Candida albicans*. Después de 60 minutos de ser expuestos al acemanano, la capacidad de los macrófagos para matar la *Candida* se elevó tres veces, resultando casi una destrucción completa de todos los hongos.¹²⁷ Esto ocurre a pesar de haberse encontrado que ninguna dosis de acemanano es citotóxica para estos determinados patógenos.¹⁹³ Es claro que el acemanano opera por medio del sistema inmunológico en vez de hacerlo independientemente de este sistema. Se cree que la actividad del acemanano contra los tumores es el resultado de la activación de los macrófagos y la liberación de citocinas contra los tumores.^{128,129,130}

Los virus usan una gran variedad de mecanismos para evitar ser destruidos por el sistema inmunológico. Uno de estos mecanismos es la inhibición de las células T. El tratamiento previo con acemanano reduce la inhibición viral inducida de las células T,¹³¹ Y la terapia con acemananos fue significativamente benéfica para gatos que exhibían señales clínicas de infección por el virus de inmunodeficiencia felina (FIV).¹³² El acemanano es uno de los pocos productos contra el VIH derivado de las plantas, que han sido usados en un número limitado de pacientes que sufren de SIDA.¹³³ Hasta la fecha, el beneficio de los acemananos en la salud de los pacientes con VIH ha sido limitado en casos de VIH avanzado.¹³⁴

Se ha demostrado que el acemanano beneficia también otras áreas. El acemanano inhibe la adherencia de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* en las células pulmonares.¹³⁵ Además, al usarse en adición a las vacunas ha demostrado ser benéfico para aumentar o mantener la respuesta inmunológica.¹³⁶ El acemanano incrementa la respuesta primaria del antígeno de la *Dirofilaria immitis* (nematodo) diez veces más sobre los niveles de control.¹³⁷ Se ha reportado que una combinación de melatonina y extracto de *Aloe* detienen, aunque no revierten, el carcinoma cerebral.¹³⁸ Se ha demostrado claramente que el acemanano es seguro en dosis altas.¹³⁹ Además, el acemanano no potencializa el VIH-1 o la duplicación del virus del Herpes simplex del tipo de duplicación 1 (HSV-1).¹⁴⁰

ACIDO FITICO, HEXAFOSFATO DE INOSITOL, O IP6

El hexafosfato de inositol, también conocido como ácido fitico (IP6), es una de las formas menores de fosforilados (IP 1-5), y los inositoles son importantes para regular las funciones celulares vitales.^{141,142,143,144} El IP6 se encuentra en los cereales enteros y en las leguminosas, y han demostrado ser el agente responsable de mucha actividad anticancerígena en las dietas altas en fibra.¹⁴⁵ Se ha demostrado la acción anticancerígena del IP6 tanto *in vitro* como *in vivo* contra el cáncer en el hígado, en los senos, en la próstata; en el intestino delgado y en el colon. La efectividad del IP6 contra el cáncer mamario humano es independiente al estado receptor de estrógeno de las células.

El IP6 se absorbe rápidamente y es metabolizado por las células malignas humanas *in vitro*. El IP6 regula la expresión de los genes supresores de tumores y además bloquea el estímulo de las proteínas activadoras de tumores. Estos descubrimientos en parte ayudan a explicar la disminución de la agresión del tumor y de su tamaño al ser inducido por el IP6.

Extractos de olivo y de la hoja de olivo

OLEUROPEINA, HIDROXITIROSOLO Y EL ACIDO ELENICO

Los estudios sobre la Oleuropeina proveen un nuevo enlace entre la dieta Mediterránea y la prevención de enfermedades coronarias (CHD) y el cáncer.¹⁴⁶ En verdad, muchos de los efectos benéficos de la dieta Mediterránea pueden derivarse de la Oleuropeina y sus productos por hidrólisis: el hidroxitirosole y el ácido elenoico.

Las lipoproteínas de baja densidad oxidativamente modificadas (LDL) contribuyen al inicio de la enfermedad aterosclerótica. Los antioxidantes naturales sobreabundan en la dieta del Mediterráneo, y pueden contribuir a la ya investigada protección contra las enfermedades coronarias (CHD), retardando la formación de la placa aterosclerótica. La Oleuropeina¹⁴⁷ y el hidroxitirosole¹⁴⁸ no solo inhiben la oxidación del LDL, pero también reducen significativamente los niveles sanguíneos del colesterol total y del colesterol libre.¹⁴⁹ El árbol de olivo, *Olea europaea*, es la fuente potencial de agentes antimicrobianos prometedores para el tratamiento de infecciones del tracto intestinal y respiratorio del ser humano.¹⁵⁰ El reciente

descubrimiento sobre la correlación entre las infecciones y las enfermedades coronarias¹⁵¹ proveen una dimensión adicional a las propiedades protectoras del consumo del olivo y del extracto de la hoja de olivo para la CHD.¹⁵² El añadir Oleuropeina significativa, inmediatamente disminuye el crecimiento de las esporas del *Bacillus cereus* T.¹⁵³ Las concentraciones bajas de oleuropeina también demoran el crecimiento del *Staphylococcus aureus*.¹⁵⁴ Además, la oleuropeina mejora la respuesta mediada de los macrófagos durante la presión de las endotoxinas, llevando a un incremento de la protección celular y del organismo.¹⁵⁵

Se ha demostrado repetidamente que el ácido elenoico contiene actividad antiviral. El elenolato de calcio reduce la capacidad infecciosa de la influenza viral y también fue demostrado ser preventivo y terapéutico en el caso del virus de la parainfluenza 3.¹⁵⁶ Más de diez años antes de que el VIH fuese identificado, el elenolato de calcio demostró inhibir la enzima viral revertida de transcriptasa.¹⁵⁷ En el caso de los mixovirus, se encontró que el elenolato de calcio es tan efectivo como el fármaco antiviral Virazole contra el virus de la influenza.¹⁵⁸ Se ha demostrado su seguridad de ingestión en conejos, ratas, ratones, perros y seres humanos, tanto en modelos de toxicidad aguda como en toxicidad crónica.¹⁵⁹

Los extractos de olivo y de la hoja de olivo proveen una gran gama de beneficios antiinflamatorios. El hidroxitirosol fue el mejor componente antiinflamatorio que se encontró en los olivos.¹⁶⁰ La inhibición de la inflamación puede reducir el daño de las paredes arteriales. El hidroxitirosol es altamente protector contra daños al ADN, los que están involucrados en la patología de muchas enfermedades crónicas.¹⁶¹ Existen muchas evidencias de que las especies reactivas con el oxígeno están involucradas en la etiología de los neoplasmas involucrados con la grasa, tales como el cáncer en los senos, en el colon y en el recto. El hidroxitirosol es un potente inhibidor de la generación de radicales libres en las heces, proveyendo un claro mecanismo de prevención de la carcinogénesis del colon y del recto.¹⁶²

La biodisponibilidad y seguridad de la Oleuropeina y el hidroxitirosol son excelentes. Los datos cinéticos demuestran que el hidroxitirosol puede ser absorbido cuantitativamente a nivel intestinal con la mayoría de los materiales absorbibles excretados en la orina.¹⁶³ Ni la Oleuropeina ni el hidroxitirosol fueron tóxicos para los leucocitos en las concentraciones probadas.

Fitoesteroles

Los Fitoesteroles son constituyentes importantes de la alimentación saludable.¹⁶⁵ Las legumbres, conocidas de hace mucho tiempo por sus propiedades para la salud, son una de las mejores fuentes de fitoesteroles.¹⁶⁶ El maní es una excelente fuente de fitoesteroles.¹⁶⁷ El betasitosterol es el fitoesterol más abundante en las plantas superiores. Las dietas procesadas del Occidente contienen solo del 20% al 25% de los betasitosteroles presentes en las dietas vegetarianas y Orientales.¹⁶⁸ Al igual que con la vitamina C, los seres humanos no producen betasitosterol. En la naturaleza se halla en la fibra de las plantas, lo que lo hace difícil de absorber. Los procesos de concentración desagregan

mucha de la matriz de la fibra de la planta, lo cual debe mejorar la biodisponibilidad del betasitosterol.

Los fitoesteroles han demostrado modular el sistema inmunológico, inhibiendo el desarrollo del cáncer en el colon y normalizando los niveles de colesterol.¹⁶⁹ El betasitosterol es un modulador inmunológico y forma parte de la normalización de la función de las células T, reduciendo las respuestas sobreactivas de los anticuerpos y equilibrando nuevamente las proporciones de DHEA cortisol.¹⁷⁰ La proliferación de las células T, la mayor secreción de IL-2 y gama-interferón y el aumento de la actividad de las células NK son algunos de los parámetros que aumentan durante el desafío inmunológico cuando están presentes los fitoesteroles.¹⁷¹ Los estudios epidemiológicos y experimentales sugieren que los fitoesteroles alimentarios pueden ofrecer una protección contra los cánceres más comunes en las sociedades Occidentales, como el cáncer en el colon, al pecho y a la próstata.¹⁷² Trabajos iniciales demostraron que los fitoesteroles, incluyendo el betasitosterol, fueron protectivos contra los cánceres en el colon inducidos químicamente.¹⁷³ Rao y Janezic han propuesto que la interacción de los fitoesteroles con la micro flora protege en el colon de los metabolitos tóxicos del colesterol.¹⁷⁴ Un alto consumo de fitoesteroles también explica la mayoría de la protección contra el cáncer gástrico y esofágico que resulta de comer abundantemente verduras y frutas.¹⁷⁵ Otros estudios concluyeron que los fitoesteroles retardan el crecimiento y la proliferación de las células de cáncer mamario.¹⁷⁶ Estudios mecanísticos de Awat et al están aclarando los mecanismos por los cuales los fitoesteroles inhiben el crecimiento del cáncer a la próstata.¹⁷⁷

El betasitosterol también se ha identificado como el constituyente antimicrobiano y antimicótico de muchas plantas medicinales.¹⁷⁸ Cuando los pacientes de tuberculosis pulmonar añaden sistosteroles a su alimentación, además de un eficiente régimen antituberculoso, sus parámetros inmunológicos y su calidad de vida general mejora.¹⁷⁹

Los fitoesteroles, incluyendo los betasitosteroles se han identificado como los principios antiinflamatorios activos en el cactus y otras plantas medicinales.¹⁸⁰ El betasitosterol se ha descubierto que es casi tan potente como la indometacina en la inhibición de la inflamación de los oídos.¹⁸¹ Una reducción de la proporción de cortisol DHEA puede ser en parte la explicación de una menor inflamación.¹⁸²

La Hipertrofia Benigna de la Próstata (o "BPH" del inglés Benign Prostate Hypertrophy) es un alargamiento no canceroso de la próstata que afecta la calidad de vida de la mayoría de los hombres a medida que ingresan a su quinta y subsecuentes décadas de vida. En un estudio riguroso se validó la eficacia de los fitoesteroles como un efectivo método de enfrentar el BPH.¹⁸³ Los betasitosteroles mejoran los síntomas urológicos y las medidas de flujo en el BPH.¹⁸⁴ Un estudio alemán en 177 pacientes con BPH mostro que el betasitosterol es una opción efectiva en el tratamiento de pacientes con BPH.¹⁸⁵ Estos resultados fueron apoyados por los resultados de un estudio japonés de tres meses en el que se empleo una dosis baja de fitoesteroles conteniendo 180 mg diarios de sistosterol.¹⁸⁶ En una revisión crítica de la efectividad de los sistosteroles en controlar el BPH Lowe y Ki vieron que el sistosterol y no su glicosido mostro los mayores beneficios en aliviar el BPH.¹⁸⁷ Cuatro estudios controlados con placebos, en un grupo de 519 hombres apoya esta conclusión, de que los sistosteroles B no

Factor de Transferencia Mejorado

glucosídicos mejoran los síntomas urinarios y las medidas de flujo.¹⁸⁸ Los efectos beneficiosos del tratamiento con betasitosterol para BPH se mantuvieron por 18 meses.¹⁸⁹

El reducir los niveles totales de colesterol LDL es especialmente recomendable para la prevención de enfermedades coronarias. Los fitoesteroles son beneficiosos en regular los niveles de colesterol.¹⁹⁰ Los fitoesteroles han demostrado reducir el colesterol en el plasma, en un 88% de las personas medianamente hipercolesterolemicas.¹⁹¹ Los médicos e investigadores han indicado que la adición de sitosterol y otros fitoesteroles a la dieta puede ser el método preferido para el control de la hipercolesterolemia en adultos y en niños.^{192,193} El sitosterol se incorpora en las membranas plasmáticas de los intestinos y reduce en forma significativa las cantidades de colesterol absorbido del tracto gastrointestinal.^{194,195} Además, el betasitosterol interrumpe la recirculación de ácidos biliares y aumenta la expresión de los receptores LDL resultando en la caída de los niveles de colesterol LDL.¹⁹⁶ El betasitosterol tiene efectos inhibitorios en el crecimiento de células grasas 3T3-L1 que podría tener un papel en el control de la obesidad y los niveles de colesterol.¹⁹⁷ Becker y Von Bergmann recomendaron los fitoesteroles como un "tratamiento de elección" para la hipercolesterolemia familiar en la niñez.¹⁹⁸

El consumo de fitoesteroles ha demostrado ser seguro y no tóxico.¹⁹⁹ Sin embargo, la sitosterolemia es una enfermedad muy rara y genéticamente recesiva.²⁰⁰ En aquellas raras personas nacidas con sitosterolemia se recomienda que limiten su ingestión de aceites vírgenes, frutas y verduras.

Resumen

El sistema inmunológico es una red de células elegantemente sofisticada y las moléculas procuran constantemente mantener nuestra salud e integridad física contra los cada vez más resistentes invasores microbianos. Estos microbios y nuestras propias células de cáncer usan una serie de técnicas para evadir y subvertir nuestras respuestas inmunológicas. La suplementación alimentaria de la cual se ha hablado en este folleto puede ayudar a alcanzar una ventaja inmunológica sobre los microbios y cánceres invasores.

El factor de transferencia no es una vitamina, mineral o hierba, es un mecanismo universal muy elegante de comunicación inmunológica. No es específico por especies, o sea, no hay restricciones entre las especies del donador de un factor de transferencia y el receptor. Esto es similar a las películas como una forma de comunicación universal a comparación de la restringida utilidad de las palabras, que deben tener un significado común entre el que habla y el que escucha.

El zinc forma parte en más de 200 reacciones bioquímicas críticas, incluyendo las de inmunidad. Una adecuada absorción de zinc disminuye con la edad. El mantenimiento de los niveles de zinc mediante la suplementación alimentaria ayuda a reducir o detener la reducción de la función inmunológica. La reacción de la timolina con la ingestión de zinc alimentario se ha usado para ayudar a la recuperación de la competencia inmunológica de personas comprometidas.

Factor de Transferencia Mejorado

El redescubrimiento de una validación científica de los beneficios ancestrales de los champiñones sen-su-take, maitake y shiitake proporcionan una base valiosa para su uso y el de sus extractos en el fortalecimiento de la respuesta inmunológica. Algunos de los ingredientes de estas plantas que proporcionan los beneficios inmunológicos han sido identificados. Muchos otros componentes menores pueden también jugar papeles significativos en apoyar el sistema inmunológico.

Los beneficiosos efectos del acemanano dependen de la presencia del sistema inmunológico. Los betaglucanos tienen un beneficio inmunológico ampliamente documentado. La investigación reciente ha aclarado mucha de la confusión terapéutica inicial y ha traído una base racional para el uso de los betaglucanos como agente biológico. La combinación de los acemananos y los betaglucanos parecen proporcionar un más gran de impacto que lo que ocurre cuando cada agente se usa en forma individual.

Los fitoesteroles son elementos importantes en las dietas saludables. Ayudan a modular la respuesta inmunológica, inhibir el crecimiento del cáncer y normalizar los niveles de colesterol. Los fitoesteroles son los principios activos en muchas plantas médicas que ejercen actividad antimicrobiana, antimicótica y antiinflamatoria.

La oleuropeina, el hidroxitirosol y el ácido elenoico de los extractos de hoja de olivo han demostrado ser antibacterianos, antivirales y antiinflamatorios. Todas estas características ayudan a proteger el cuerpo y reducir el peso en el sistema inmunológico. Además de estos productos naturales están los buenos antioxidantes y esto puede en parte explicar su capacidad de proteger las células contra el daño del DNA que se asocia con el cáncer y otras enfermedades crónicas. El inositolhexafosfato (IP6) parece actuar con un mecanismo muy diferente que resulta de un mejor control intracelular de las células malignas.

La combinación de estos agentes ha demostrado un impacto sinérgico en la actividad de las células NK sin toxicidad medible, aun en concentraciones altas. Estos hechos abren el potencial de un mejor apoyo nutricional para un sistema inmunológico que funcione óptimamente.

Apéndice 1. Patógenos Humanos y Bovinos: Posible Cruce de Reactividad²⁰¹

PATÓGENOS HUMANOS O ENFERMEDAD	¿COMÚN A AMBOS?	PATÓGENOS BOVINOS
BACTERIA		
Diarrea de viajeros (<i>E.coli</i>)	Muy Muy	Toxigénica <i>E.coli</i> <i>Campylobacter jejuni</i>
Diarrea con sangre/uremia hemolítica	En aumento	<i>E.coli</i> 0157:H7 Verotoxic
Salmonelosis/Tifoidea, fiebre <i>Salmonella typhosa</i>	común	<i>Salmonella thyphimurium</i> , <i>dublin</i>
Diarrea de agua y comida	Muy	<i>Campylobacter jejuni</i>
Infección clostridial (no tétano) <i>C. difficile</i>	común	Clostridia (muchas especies)
Infecciones de mycobacterium <i>johni</i> , Enfermedad de Crohn	común	Especie <i>Mycobacterium</i> común en el ganado Jersey
Superinfecciones de estafilococos	común	<i>Staph. aureus</i>
Infecciones de estreptococos	común	Streptococcus
Endocarditis	común	Strep. beta
Superinfección <i>S. pyogenes</i>	en aumento en aumento	<i>S. pyogenes</i>
Enterococci	común	Enterococos (mayoría de spp. y VRE)
hospital/cepas VRE serio	común	
<i>Helicobacter pylori</i> (úlceras)	común	Asociación bovino/porcina
VIRUS		
Influenza	común	Virus de la influenza
Neumonía, Virus Resp. Syncytial	común	Virus resp. sinc. bovino
Papiloma, Condylomaya	común	Virus de papiloma bovino
Virus de la diarrea	común	Virus de diarrea bocina
Rotavirus		Rotavirus
		Coronavirus
Citomegalovirus	común	CMV e IBR bocino
Infecciones de Herpes	común	Rinotraqueitis bovina
HIV (retrovirus)	común	Deficiencia inmune bovina
	Virus	
Rinovirus (resfrío común)	muy	Rinovirus bovino
LEVADURAS, HONGOS Y PROTOZOOS		
Candidiasis	común	Candida exp. común
Criptosporidiosis	muy	Diarrea de la cría, <i>C. parvum</i>
Giardiasis	común	Diarrea de la cría, <i>G. lamblia</i>
OTTROS		
Neumonía de micoplasma, artritis	común	Neumonía micopl. bovina



Apéndice 2. Patógenos Humanos y de Gallinas: Posible Cruce de Reactividad

PATÓGENOS HUMANOS O ENFERMEDAD	¿COMÚN A AMBOS?	PATÓGENOS BOVINOS
BACTERIA		
Diarrea del viajero (<i>E.coli</i>)	muy	<i>E.coli</i> toxigénica
	muy	<i>Campylobacter jejuni</i>
Diarrea sanguinolenta/uremia hemolítica	· aumentando	<i>E.coli</i> O157:H7 verotóxica
Diarrea		O1,O2,O47, otras
Salmonelosis	muy	<i>Salmonella</i> sp.
Diarrea, de comida y agua	muy	<i>Campylobácter jejuni</i>
Infección clostridial	común	<i>Clostridia</i> sp.
Pasteurelosis	muy	<i>Pasteurella multocida</i>
Neumonía	común	<i>Haemophilus gallinarium</i>
	común	<i>Mycoplasma gallisepticum</i>
	común	<i>Chlamydia pneumonia</i>
Infección sistémica	común	<i>Erysipelothrix insidiosa</i>
Diarrea, infección sistémica	muy	<i>Listeria monocytogenes</i>
VIRUS		
Viruela	muy	Fowl pox
Influenza	muy	Virus de la influenza
Bronquitis infecciosa	común	Bronquitis infecciosa
Virus de leucemia en adultos (ATLV-1)	raro	Virus de la enfermedad de Marek
Neumonía	común	Paramixovirus
Infecciones de herpes	común	Virus del Herpes Simplex
FUNGAL		
Neumonía, enfermedad sistémica	muy	<i>Aspergillus</i> sp.
Neumonía, enfermedad sistémica	muy	<i>Aspergillus</i> sp.
Diarrea, vaginitis	muy	<i>Candida albicans</i>
Enfermedad sistémica	muy	<i>Histoplasma capsulatum</i>
Enfermedad sistémica	muy	<i>Coccidia</i>
PARÁSITOS		
Tricomoniasis	muy	<i>Tricomonas</i>
Diarrea	muy	<i>Giardia</i>

Referencias

1. Lewis R. An. Eclectic Look at Infectious Diseases. *The Scientist*. Aug 21 2000;14(16):1.
2. a) *Newsweek* Jan 17 2000; b) *Commonweal* Aug 13 1999; c) 13th Intn'l AIDS Conf. Durban, So.Africa; July 2000.
3. Current and evolving therapies for hepatitis C. Moradpour D; Blum HE. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999 Nov, 11:11, 1199-202.
4. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. Boyer N; Marcellin P. *J Hepatol*, 2000,32:1 Suppl, 98-112.
5. Natural history of hepatitis C and the impact of anti-viral therapy. Boyer N; Marcellin P. *Forum (Genova)*, 2000 Jan, 10:1,4-18.
6. Sulkowski MS. Hepatitis C Virus Infection in HIV-infected Patients. *Curr Infect Dis Rep* 2001 Oct;3(5):469-476
7. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):98-112
8. Levy SB. "Antibiotic resistance: an ecological imbalance." *Ciba Found Symp*. 1997; 207(19): 1-9 discussion 9-14.
9. Tauxe RV. "Emerging Foodborne Diseases: An Evolving Public Health Challenge." *The National Conference on Emerging Foodborne Pathogens: Implications and Control*, March 24-26m 1997, Alexandria, Virginia, USA *Emerging Infectious Diseases*. 1997; 3(4).
10. Alam R "A brief review of the immune system." *Prim Care*. 1998; Dec. 25(4):727-38.
11. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. Fourth Ed. Mosby, London, 1996.
12. Woods JA, Davis JM, Smith JA, Nieman DC. "Exercise and cellular innate immune function." *Med Sci Sports Exerc*. 1999; 31(1): 57-66.
13. Beilharz MW, McDonald W, Watson MW, Heng J, McGeachie J, Lawson CM. "Low-dose oral type I interferons reduce early virus replication of murine cytomegalovirus in vivo." *J Interferon Cytokine Res*, 1997; 17(10): 625-30.
14. Medzhitov R, Janeway CA. "Innate immune recognition and control of adaptive immune responses." *Semin Immunol*, 1998; 10(5): 351-3.

15. Feizi T. "Carbohydrate recognition systems in innate immunity." *Adv Exp Med Bioi*, 1998; 435: 51-4.
16. Medzhitov R, Janeway CA. "An ancient system of host defense." *CUrt Opin Immunol*, 1998; 10(1): 12-5.
17. Janeway CA. "The road less traveled by: the role of innate immunity in the adaptive immune response. Presidential Address to The American Association of Immunologists. *J Immunol*, 1998; 161(2): 53 4.
18. Hess C, Steiger JU, Schifferli JA. "Complement and its role in immune response." *Schweiz Med Wochenschr*. 1998; 128(11): 393-9.
19. Lachmann PJ, Davies A. "Complement and immunity to viruses." *Immunological Reviews*. 1997; 159: 69-77.
20. Talaro KP, Talaro A. *Foundations in Microbiology*, 3rd Ed., McGraw-Hill, 1999.
21. Lachmann PJ, Davies A. "Complement and immunity to viruses." *Immunological Reviews*. 1997; 159: 69-77.
22. Talaro KP, Talaro A. "Human Natural Killer cells." *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1998; 46(4): 213-29.
23. Toyama Sorimachi N, Koyasu S. "Regulatory mechanisms of NK cell functions" *Nippon Rinsho*. 1999; 57(2): 304-9.
24. Whiteside TL, Herberman RB. "Human Natural Killer cells in health and disease. Biology and therapeutic potential." *Clin Immunother*. 1994; 1(1): 56-66.
25. Page GG, Ben-Eliyahu S. "A role for NK cells in greater susceptibility of young rats to metastatic formation." *Comp Immunol*. 1999; 23(1): 87-96.
26. Solana R, Alonso Me. "Natural Killer cells in healthy aging." *Exp Gerontol*. 1999; 34(3): 435-43.
27. Solomon GE, Segerstrom SC, Grohr P, Kemeny M, Fahey J. "Shaking up immunity: psychological and immunologic changes after a natural disaster" (see comments) *Psychosom Med*. 1997; 59(2): 114-27.
28. De Gucht V, Fischler B, Demanet e. "Immune dysfunction associated with chronic professional stress in nurses." *Psychiatry Res*. 1999; 85(1): 105-11.
29. Hauser c], Joshi P, Jones Q, Zhou X, Livingston DH, Lavery RE. "Suppression of Natural Killer cell activity in patients with fracture/soft tissue injury. " *Arch Surg*. 1997; 132(12): 1326-30.
30. Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar e. "Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing Natural Killer cell activity." *Int J Cancer*. 1999; 80(6): 880-8.

Factor de Transferencia Mejorado

31. Whiteside TL, Friberg D. "Natural Killer cells and Natural Killer cell activity in chronic fatigue syndrome." *Am J Med.* 1998; 105:3A, 27S-34S.
32. Albright JW, Albright JE "Impaired Natural Killer cell function as a consequence of aging." *Exp Gerontol*, 1998; 33(1-2): 13-25.
33. Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. "Thymocyte development in vitro: implications for studies of ageing and thymic involution." *Mech Ageing Dev.* 1997; 93(1-3): 47-57.
34. Rose NR. "Thymus function, ageing and autoimmunity." *Immunol Lett.* 1994; 40(3): 225-30.
35. Lawrence HS. "The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man." *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 516.
36. Lawrence HS, Borkowsky W. "A new basis for the immunoregulatory activities of transfer factor-an arcane dialect in the language of cells." *Cell Immunol.*1983; 82: 102-16.
37. Lawrence HS, Borkowsky W. "Transfer Factor current status and future prospects." *Biotherapy* 1996, 9(1-3),1-5.
38. Wilson GB, Paddock GY. Process for obtaining transfer factor from colostrum transfer factor so obtained and use thereof. Patent Number US4816563 Patent Date 1989-03-28.
39. Hennen WJ, Lisonbee DT. Methods for obtaining transfer factor from avian sources, compositions including avian-generated transfer factor, and methods of use. United States Patent 6,468,534. October 22, 2002
40. Kirkpatrick CH. "Structural Nature and Functions of Transfer-Factors." *Annals of The New York Academy of Sciences* 1993,685,362-368.
41. Pizza C, Visa D, Boucheix Cl, Corrado E. "Effect of in vitro produced transfer factor on the immune response of cancer patients." *Fur J Cancer.*1977; 13: 917-23.
42. Fudenberg HH, Pizza e. "Transfer factor 1993: New frontiers." *Progress in Drug Res.* 1994; 42: 309-400.
43. Lawrence HS. "The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man." *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 516.
44. Kirkpatrick C H, Hamad AR, Morton Le. "Murine Transfer Factors: dose-response relationships and routes of administration." *Cell Immunol*1995; 164(2): 203-6.
45. Pizza C, Visa D. "Transfer Factor in the Era of AIDS." *Biotherapy* 1996; 9(1-3): ix-x.
46. Visa D. "Aids and Transfer Factor: Myths, Certainties and Realities." *Biotherapy.* 1996; 9(1-3): 17-26.
47. Fudenberg HH, Pizza G. Transfer factor 1993: New frontiers. *Progress in Drug Res.* 1994,42, 309-400.

Factor de Transferencia Mejorado

48. Pizza C, De Vinci C, Fudenberg HH. "Transfer factor in Malignancy." *Progress in Drug Res.* 1994; 42: 401-421.
49. "Transfer Factor in the Era of AIDS: The Proceedings of the Xth International Symposium on Transfer Factor, 22-24 June 1995, Bologna, Italy ." *Biotherapy.* 1996; 9(1-3): 1-185.
50. Wilson GB, Paddock GY. Process for obtaining transfer factor from colostrum, transfer factor so obtained and use thereof. United States Patent 4,816,563. March 28, 1989
51. Hennen WJ, Lisonbee DT. Methods for obtaining transfer factor from avian sources, compositions including avian-generated transfer factor, and methods of use. United States Patent 6,468,534. October 22, 2002
52. Pizza C, De Vinci C, Fornarola V, Palareti A, Baricordi O, Viza D. "In vitro studies during long-term oral administration of specific Transfer Factor." *Biotherapy* 1996; 9(1-3): 175-85.
53. Wu S, Zhong X. "Observation of the effect of PSTF oral liquor on the positive tuberculin test reaction." *Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan Hsueh Pao* 1992; 14(4): 314-6.
54. Carroll MC, Prodeus AP. "Linkages of innate and adaptive immunity." *Curr Opin Immunol.* 1998; 10(1): 36-40
55. Sakamoto M, Fujisawa Y, Nishioka K. "Physiologic role of the complement system in host defense, disease, and malnutrition." *Nutrition.* 1998; 14(4): 391-8.
56. Kos FJ "Regulation of adaptive immunity by Natural Killer cells." *Immunol Res,* 1998; 17(3): 303-12.
57. Brodsky FM, Lem L, Solache A, Bennett EM. "Human pathogen subversion of antigen presentation." *Immunol Rev.* 1999; 168: 199-215.
58. Scow HF "Pathogen interactions with cytokines and host defense: an overview." *Vet Immunol Immunopathol,* 1998; May, 63(1-2): 139-48.
58. Canss R, Limmer A, Sacher T, Arnold B, Hemmerhing CI "Autoaggression and tumor rejection: it takes more than self-specific T-cell activation." *Immunol Rev.* 1999; 169: 26372.
60. Canss R, Limmer A, Sacher T, Arnold B, Hemmerhing CI "Autoaggression and tumor rejection: it takes more than self-specific T-cell activation." *Immunol Rev.* 1999; 169: 26372.
61. Vetvicka V, Thornton BP, Wieman TJ, Ross CD . "Targeting of Natural Killer cells to mammary carcinoma via naturally occurring tumor cell-bound iC3b and beta-glucanprimed CR3 (CD11b/CD11c)." *J Immunol,* 1997; 159(2): 599-605. See ref 1-4.
62. Vetvicka V, Thornton BP, Wieman TJ, Ross CD . "Targeting of Natural Killer cells to mammary carcinoma via naturally occurring tumor cell-bound iC3b and beta-glucanprimed CR3 (CD11b/CD11c)." *J Immunol.* 1997; 159(2): 599-605. See ref 6-8.
63. Velders MP, Schreiber H, Kast WM. "Active immunization against cancer cells: impediments and advances." *Semin Oncol.* 1998; 25(6): 697-706.

Factor de Transferencia Mejorado

64. Zernikow B, Michel F, Fleischhack C, Bode U. "Accidental iatrogenic intoxications by cytotoxic drugs: error analysis and practical preventive strategies." *Drug Saf*, 1999; 21(1): 57-74.
65. Wilson GB, Paddock GY. "Process for obtaining transfer factor from colostrum transfer factor so obtained and use thereof." US Patent Number 4816563; Mar. 28, 1989.
66. Fudenberg I-IH. "Transfer Factor: Past, Present and Future." *Ann Rev Pharm Tox* 1989; 475-516.
67. Hanson LA. "Breastfeeding Stimulates the Infant Immune System." *Science and Medicine*. 1997; 2-11.
68. Lawrence HS. "The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man." *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 516.
69. Hertzler SR, Huynh BC, Savaiaño DA. "How much lactose is low lactose?" *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 243-6.
70. Kirkpatrick CH. "Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules." *Mol Med* 2000, 6(4):332-41.
71. Bernard H, et al. *Int Arch Allergy Immunol*, 1998; 115: 235-44. Docena CH, et al. *Allergy* 1996; 51: 412-6. WalJM. *Adv Exp Med Biol* 1995; 371B: 879-81. Dean T. *EurJ Clin Nutr* 1995; 49 (Suppl): S19-25.
72. Vukavic T. "Timing of the gut closure." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984 Nov;3(5):7003.
73. Losonsky GA, Johnson JP, Winkelstein JA, Yolken RH. "Oral administration of human serum immunoglobulin in immunodeficient patients with viral gastroenteritis. A pharmacokinetic and functional analysis." *J Clin Invest* 1985 Dec;76(6):2362-7.
74. Petschow BW, Talbott RD. "Reduction in virus-neutralizing activity of a bovine colostrum immunoglobulin concentrate by gastric acid and digestive enzymes." *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994, 19,228-35.
75. Sarker SA; Casswall TH; Juneja LR; Hoq E; Hossain I; Fuchs GJ; Hammarström L. "Randomized, placebo-controlled, clinical trial of hyperimmunized chicken egg yolk immunoglobulin in children with rotavirus diarrhea." *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001 Jan; Vol. 32 (1), pp. 19-25.
76. Carlander D; Kollberg H; Wejiiker PE; Larsson A. "Peroral immunotherapy with yolk antibodies for the prevention and treatment of enteric infections." *Immunol Res*, 2000; Vol. 21 (1), pp. 1-6.
77. Lonnerdal B, Iyer S. "Lactoferrin: Molecular Structure and Biological Function." *Annual Reviews in Nutrition* 1995; 15: 93-110.

Factor de Transferencia Mejorado

78. Hennen WJ, Lisonbee DT. Methods for obtaining transfer factor from avian sources, compositions including avian-generated transfer factor and methods of use. United States Patent 6,468,534. October 22, 2002
79. Lawrence HS. "The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man." *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 516.
80. Kirkpatrick CH. "Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules." *Mol Med* 2000, 6(4):332-41.
81. Anet J, Back JF, Baker RS, Barnett D, Burley RW, Howden ME. Allergens in the white and yolk of hen's egg. A study of IgE binding by egg proteins. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985;77(3):364-71
82. Vukavic T. "Timing of the gut closure." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984 Nov;3(5):7003.
83. Losonsky GA, Johnson JP, Winkelstein JA, Yolken RH. "Oral administration of human serum immunoglobulin in immunodeficient patients with viral gastroenteritis. A pharmacokinetic and functional analysis." *J Clin Invest* 1985 Dec;76(6):2362-7.
84. Petschow BW, Taibott RD. "Reduction in virus-neutralizing activity of a bovine colostrum immunoglobulin concentrate by gastric acid and digestive enzymes." *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994, 19,228-35.
85. Mine Y, Kovacs-Nolan J. Chicken egg yolk antibodies as therapeutics in enteric infectious disease: a review. *J Med Food*. 2002 Fall;5(3):159-69.
86. Sarker SA; Casswall TH; Juneja LR; Hog E; Hossain I; Fuchs GJ; Hammarström L. "Randomized, placebo-controlled, clinical trial of hyperimmunized chicken egg yolk immunoglobulin in children with rota virus diarrhea." *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001 Jan; Vol. 32 (1), pp. 19-25.
87. Carlander D, Stalberg J, Larsson A. Chicken antibodies: a clinical chemistry perspective. *Ups J Med Sci*. 1999;104(3):179-89.
88. Carlander D; Kollberg H; Wejiiker PE; Larsson A. "Peroral immunotherapy with yolk antibodies for the prevention and treatment of enteric infections." *Immunol Res*, 2000; Vol. 21 (1), pp. 1-6.
89. Wellinghausen N, Kirchner H, Rink L. "The immunobiology of zinc." *Immunol Today* 1997; 18(11): 519-21.
90. Shankar AH, Prasad AS. "Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection." *Am J Clin Nutr* 1998; 68:447S-463 S.
91. Wellinghausen N; Rink L. "The significance of zinc for leukocyte biology." *J Leukoc Biol*, 1998; 64(5): 571-7.

92. Mocchegiani F, Santarelli L, Muzzioli M, Fabris N. "Reversibility of the thymic involution and of age-related peripheral immune dysfunctions by zinc supplementation in old mice." *Int J Immunopharmacol.*]995; 17(9): 703-18.
93. Mocchegiani F, Bulian D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Lesnikov V, Pierpaoli W, Fabris N. "The zinc pool is involved in the immune-reconstituting effect of melatonin in pinealectomized mice." *J Pharmacol Exp Ther.*1996; 277:1200-8.
94. Fortes C, Forastiere F, Agabiti N, Faño V, Pacifici R, Virgili F, Piras C, Guidi L, Bartoloni C, Triccerri A, Zuccaro P, Ebrahim S, Perucci CA. "The effect of zinc and vitamin A supplementation on immune response in an older population." *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 19-26.
95. Lira P1, Ashworrh A, Morris SS. "Effect of zinc supplementation on the morbidity, immune function, and growth of low-birth-weight, full-term infants in northeast Brazil ." *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 418S-424S.
96. Safieh-Carabedian B, Kendall MD, Khamashta MA, Hughes C. "Thymulin and its role in immunomodulation." *J Autoimmun.* 1992; 5(5): 547-55.
97. Safieh-Carabedian B, Jalakhian RH, Saade NE, Haddad JJ, Jabbur SJ, Kanaan SA. "Thymulin reduces hyperalgesia induced by peripheral endotoxin injection in rats and mice." *Brain Res.* 1996; 717(1-2): 179-83.
98. Coto JA, Hadden EM, Sauro M, Zorn N, Hadden JW. "Interleukin 1 regulates secretion of zinc-thymulin by human thymic epithelial cells and its action on T-lymphocyte proliferation and nuclear protein kinase c." *Proc Natl Acad Sci USA .* 1992; 89(16): 7752-6.
99. Barbour EK, Hamadeh SK, Chanem DA, Haddad JJ, Safieh-Carabedian B. "Humoral and cell-mediated immunopotential in vaccinated chicken layers by thymic hormones and zinc." *Vaccine.* 1998; 16(17): 1650-5.
100. Fabris N, Mocchegiani E, Calli M, Irato L, Lazzarin A, Moroni M. "AIDS, zinc deficiency, and thymic hormone failure." *JAMA.* 1988 Feb 12; 259(6): 839-40.
101. Mocchegiani F, Ciavattini A, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Bonazzi P, Ciacconi R, Fabris N, Carzetti Cc. "Role of zinc and alpha2 macroglobulin on thymic endocrine activity and on peripheral immune efficiency (Natural Killer activity and interleukin 2) in cervical carcinoma." *Br J Cancer* 1999; 79: 244-50.
102. Spietsma JE. "Zinc-controlled Th1/Th2 switch significantly determines development of diseases." *Med-Hypotheses.* 1997 Jul; 49(1): 1-14.
103. Fujimiya Y, Sllzuki Y, Katakura R, Ebina T. "Tumor-specific cytotoxic and immunopotentiating effects of relatively low molecular weight products derived from the basidiomycete, *Agaricus blazei Muril!*." *Anticancer Res.* 1999; 19(1A): 113-8.
104. Fujimiya Y, Suzuki Y, Oshiman K, Kobori H, Moriguchi K, Nakashima H, Matumoto Y, Takahara S, Ebina T, Katakura R. "Selective thymocidal effect of soluble proteoglycan extracted

from the basidiomycete, *Agaricus blazei* Murill, mediated via natural killer cell activation and apoptosis." *Cancer Immunol Immunother* 1998; 46(3): 147-59.

105. Mizuno M, Morimoto M, et al. "Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice." *Biosci Biotechnol Biochem* 1998; 62(3): 434-7.

106. Graybill JR, Bocanegra R, Najvar LK, Loebenberg D, Luther ME "Granulocyte colony_stimulating factor and azole antifungal therapy in murine aspergillosis: role of immune suppression." *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(10):2467-73.

107. Itoh H, Ito H, et al. "Inhibitory action of a (1-->6)-beta-D-glucan-protein complex (F ill-2-b) isolated from *Agaricus blazei* Murill ("himematsutake") on Meth A fibrosarcomabearing mice and its antitumor mechanism." *Jpn J Pharmacol*1994; 66(2): 265-71.

108. Ito H, Shimura K, Itoh H, Kawade M. "Antitumor effects of a new polysaccharide-protein complex (ATOM) prepared from *Agaricus blazei* (Iwade strain 101) "Himematsutake" and its mechanisms in tumor-bearing mice." *Anticancer Res* 1997; 17(IA): 277-84.

109. Zhu JS, Halpern CM, Jones K. "The scientific rediscovery of an ancient Chinese herbal medicine: *Cordyceps sinensis*: part 1." *J Altern Complement Med*, 1998; 4(3): 289-303. Part H." *J Altern Complement Med*. 1998; 4(4): 429-457.

110. Goldman RC."Biological Response Modification by β -D-Clucans." *Ann Reports Med Chem*. 1995; 30: 129-138.

111. Diller IC, Mankowski ZT, Fisher ME. "The effects of yeast polysaccharides on mouse tumors." *Cancer Res*. 1963, 23:201.

112. Ross CD, Vetvicka V, Yan J, Xia Y, Vetvickova J. "Therapeutic intervention with complement and beta-glucan in cancer." *Immunopharmacology*. 1999,42(1-3): 61-74.

113. Bowles AP Jr., Perkins F. "Long-term remission of malignant brain tumors after intracranial infection: a report of four cases." *Neurosurgery*. 1999; Mar. 44(3): 636-42 discussion 642-3.

114. Hoffman OA, Olson EJ, Limper AH. "Fungal beta-glucans modulate macrophage release of tumor necrosis factor-alpha in response to bacterial lipopolysaccharide." *Immunol Lett*, 1993; 37(1): 19-25.

115. Onderdonk AB, Cisneros RU, Hinkson P, Ostroff G. "Anti-infective effect of poly-beta 1-6-glucotriosyl-beta 1-3-glucopyranose glucan in vivo" *Infect Immun*, 1992; 60(4): 16427.

116. Dellinger EP, Babineau TJ, Bleiher P, Kaiser AB, Seibert GB, Pastier RC, Vogel SB, Norman J, Kaufman D, Calandiuk S, Condon RE. "Effect of PGC-glucan on the rate of serious postoperative infection or death observed after high-risk gastrointestinal operations." *Betafectin Gastrointestinal Study Group*. *Arch Surg*. 1999; 134(9) 977-83.

117. Suzuki I; Tanaka H; Kinoshita A; Oikawa S; Osawa M; Yadomae T. "Effect of orally administered beta-glucan on macrophage function in mice." *J Immunopharmacol.* 1990; 12(6): 675-84.
118. Wasser SP; Weis AI. "Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective." *Crit Rev Immunol*, 1999; 19(1): 6596.
119. Jong SC, Birmingham JM. "Medicinal and therapeutic value of the shiitake mushroom." *Adv Appl Microbiol*, 1993; 39: 153-84.
120. Nanha H; Kubo K. "Effect of Maitake D-fraction on cancer prevention." *Ann N Y Acad Sci*, 1997; 833: 204-7.
121. Estrada A; Yun C-H; Van Kessel A; Li B; Hauta S; Uaarveld B. "Immunoregulatory Activities of Oat β -Glucan In vitro and In vivo." *Microbial Immunol* 1997; 41(12): 991-998.
122. Zhang U, Tizard JR. "Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from Aloe vera gel." *Immunopharmacology.* 1996; 35(2): 119-28.
123. Roberts DB, Travis EU. "Acemannan-containing wound dressing gel reduces radiation-induced skin reactions in C3H mice." *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995; 32(4): 1047-52.
124. King GK, Yates KM, Greenlee PC, Pierce KR, Ford CR, McAnalley BH, Tizard JR. "The effect of Acemannan Immunostimulant in combination with surgery and radiation therapy on spontaneous canine and feline fibrosarcomas." *J Am Anim Hosp Assoc.* 1995, 31(5): 439-47.
125. Egger SF, Brown CS, Kelsey US, Yates KM, Rosenberg U, Talmadge JE. "Hematopoietic augmentation by a beta-(1,4)-linked mannan." *Cancer Immunol Immunother.* 1996, 43(4), 195-205.
126. Wombie D, Helderman JH. "The impact of acemannan on the generation and function of cytotoxic T-lymphocytes." *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1992, 14(1-2): 63-77.
127. Stuart RW, Lefkowitz DL, Lincoln JA, Howard K, Celderman MP, Lefkowitz SS. "Upregulation of phagocytosis and candidicidal activity of macrophages exposed to the immunostimulant acemannan." *Int J Immunopharmacol.* 1997; 19(2): 75-82.
128. Harris C, Pierce K, King C, Yates KM, Hall J, Tizard J. "Efficacy of acemannan in treatment of canine and feline spontaneous neoplasms." *Mol Biother.* 1991, 3(4), 207-13.
129. Yates KM, Rosenberg U, Harris CK, Bronstad DC, King CK, Biehle CA, Walker B, Ford CR, Hall JE, Tizard JR. "Pilot study of the effect of acemannan in cats infected with feline immunodeficiency virus." *Vet-Immunol-Immunopathol.* 1992, 35(1-2), 177-89.
130. Ramamoorthy U, Kemp MC, Tizard JR. "Acemannan, a beta-(1,4)-acetylated mannan, induces nitric oxide production in macrophage cell line RAW 264.7." *Mol Pharmacol.* 1996; 50(4): 878-84.
131. Sharma JM, Karaca K, Pertile T. "Virus-induced immunosuppression in chickens." *Poult Sci.* 1994, 73(7): 1082-6.

132. Yates KM, Rosenberg U, Harris CK, Bronstad DC, King CK, Biehle CA, Walker B, Ford CR, Hall JE, Tizard JR. "Pilot study of the effect of acemannan in cats infected with feline immunodeficiency virus." *Vet-Immunol-Immunopathol.* 1992,35(1-2): 177-89.
133. Vlietinck AJ, De-Bruyne T, Apers S, Pieters LA. "Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection." *Planta Med.* 1998, 64(2), 97-109.
134. Montaner JS, Gill J, Singer J, Rahoud I, Arseneau R, McLean BD, Schechter MT, Ruedy J. "Double-blind placebo-controlled pilot trial of acemannan in advanced human immunodeficiency virus disease." *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996, 12(2): 153-7.
135. Azghani AO, Williams I, Holiday DB, Johnson AR. "A beta-linked mannan inhibits adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to human lung epithelial cells." *Glycobiology.* 1995; 5(1): 39-44.
136. Chinnah AD, Baig MA, Tizard IR, Kemp MC. "Antigen dependent adjuvant activity of a polydispersed heta-(1,4)-linked acetylated mannan (acemannan)." *Vaccine.* 1992, 10(8): 551-7.
137. Usinger WR. "A comparison of antibody responses to veterinary vaccine antigens potentiated by different adjuvants." *Vaccine.* 1997, 15(17-18), 1902-7.
138. Lissoni P; Ciani U; Zerbini S; Trabattoni P; Rovelli E. "Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms." *Nat Immun.* 1998, 16:1: 27-33.
139. Fogleman RW, et al. "Subchronic oral administration of acemannan in the rat and dog." *Vet Hum Toxicol.* 1992, 34(2): 144-7. "Toxicologic evaluation of injectable acemannan in the mouse, rat and dog." *Vet Hum Toxicol.* 1992,34(3),201-5.
140. Kahlon JB, Kemp MC, Yawei N, Carpenter RH, Shannon WM, McAnalley BH. "In vitro evaluation of the synergistic antiviral effects of acemannan in combination with azidothymidine and acyclovir." *Mol Biother.* 1991,3(4),214-23.
141. Shamsuddin AM; Vucenik I; Cole KE. "IP6: a novel anti-cancer agent." *Life Sci,* 1997, 61:4,343-54.
142. Vucenik I, et al. "IP6 in treatment of liver cancer. Parts I and II." *Anticancer Res,* 1998; 18:6A: 4083-90, 4091-6.
143. Saied IT; Shamsudclin AM. "Up-regulation of the tumor suppressor gene p53 and WAF1 gene expression by IP6 in HT-29 human colon carcinoma cell line." *Anticancer Res,* 1998, 18:3A,1479-84.
144. Huang C; Ma WY; Hecht SS; Dong Z. "Inositol hexaphosphate inhibits cell transformation and activator protein 1 activation by targeting phosphatidylinositol-3' kinase." *Cancer Res,* 1997, 57(14): 28 73-8.

145. Vucenik I; Yang CY; Shamsuddin AM. "Comparison of pure inositol hexaphosphate and high-bran diet in the prevention of DMBA-induced rat mammary carcinogenesis." *Nutr Cancer*, 1997,28:1, 7-13.
146. Visioli F, Bellomo G, Galli C "Oleuropein (ester of elenolic acid and 3,4-dihydroxyphenylethanol (hydroxytyrosol)) Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols." *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247(1):60-4.
147. Caruso D, Berra B, et al. "Effect of virgin olive oil phenolic compounds on in vitro oxidation of human low density lipoproteins." *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9(3): 1027.
148. Manna C; Della Ragione F ; Cucciolla V ; Borriello A ; D'Angelo S ; Galletti P ; Zappia V. "Biological effects of hydroxytyrosol, a polyphenol from olive oil endowed with antioxidant activity." *Adv Exp Med Biol* 1999, 472(-HD-):115-30.
149. Coni E, Di Benedetto R, et al. "Protective effect of oleuropein, an olive oil biophenol, on low density lipoprotein oxidizability in rabbits." *Lipids*. 2000; 35(1): 45-54.
150. Bisignaño G, Tomaino A, Lo Cascio R, Crisafi G, Uccella N, Saija A. "On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol." *J Pharm Pharmacol* 1999; 51(8): 971-4.
151. Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, Muggeo M, Xu Q, Wick G, Poewe W; Willeit J. "Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study." *Circulation* 2001 Feb 27;103(8):1064-70.
152. Fleming HP, Waiter WM Jr, Etchells JL. "Antimicrobial properties of oleuropein and products of its hydrolysis from green olives." *Appl Microbiol*1973; 26(5): 777-82.
153. Tassou CC, Nychas GJ, Board RG. "Effect of phenolic compounds and oleuropein on the germination of *Bacillus cereus* T spores." *Biotechnol Appl Biochem* 1991; 13(2): 2317.
154. Tranter HS, Tassou SC, Nychas GJ. "The effect of the olive phenolic compound, oleuropein, on growth and enterotoxin B production by *Staphylococcus aureus*." *J Appl Bacteriol*1993; 74(3): 253-9.
155. Visioli F, Bellosta S, Galli C. "Oleuropein, the bitter principle of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages." *Life Sci* 1998; 62(6): 541-6.
156. Renis HE "Inactivation of myxoviruses by calcium elenolate." *Antimicrob Agents Chemother* 1975, 8(2):194-9.
157. Hirschman SZ. "Inactivation of DNA polymerases of murine leukaemia viruses by calcium elenolate." *J Nat New Biol* 1972, 238(87):277-9.
158. Renis HE. "Influenza virus infection of hamsters. A model for evaluating antiviral drugs." *Arch Viral*. 1977; 54(1-2): 85-93.
159. Renis HE. "In vitro antiviral activity of calcium elenolate." *Antimicrob Agents Chemother*. 1969; 9(-HD-):167-72.

160. de la Puerta R; Ruiz Gutierrez V ; Hoult JR. "Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil." *Biochem Pharmacol* 1999 , 57(4):445-9.
161. Deiana M; Aruoma OI; Bianchi ML; Spencer JP; Kaur H; Halliwell B; Aeschbach R; Banni S; Dessi MA; Corongiu FP. "Inhibition of peroxynitrite dependent DNA base modification and tyrosine nitration by the extra virgin olive oil-derived antioxidant hydroxytyrosol." *Free Radic Biol Med* 1999,26(5-6): 762-9.
162. Owen RW ; Giacosa A ; Hull WE ; Haubner R ; Spiegelhalter B ; Bartsch H. "The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil." *Eur J Cancer* 2000,36(10):1235-47.
163. Visioli F ; Galli C ; Bornet F ; Mattei A; Patelli R; Galli G; Caruso D. "Olive oil phenolics are dose-dependently absorbed in humans." *FEBS Lett* 2000, 468(2-3):159-60. 164 de la Puena R; Ruiz Gutierrez V ; Hoult JR. "Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil." *Biochem Pharmacol.* 1999; 57(4):445-9.
165. Steinmetz KA; Potter JD. "Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review." *J Am Diet Assoc.* 1996; 96(10):1027-39.
166. Weihrauch JL, Gardner JM. "Sterol content of foods of plant origin." *J Am Diet Assoc* 1978; 73: 39-47.
167. Awad AB, Chan KC, Downie AC, Fink CS. "Peanuts as a source of beta-sitosterol, a sterol with anticancer properties." *Nutr Cancer* 2000; 36(2):238-41.
168. Messina M, Bames S. "The role of soy products in reducing risk of cancer." *J Natl Cancer Inst* 1991, 83(8): 541-6.
169. "Phytosterols." *Crit Rev Food Sci Nutr* 1999, 39(3): 275-283.
170. Monograph: "Plant sterols and sterol ins. " *Altern Med Rev* 2001, 6(2): 203-6.
171. Bouic PJ; Etsebeth S; Liebenberg RW; Albrecht CF; Pegel K; Van Jaarsveld PP. "Beta-Sitosterol and beta-sitosterol glucoside stimulate human peripheral blood lymphocyte proliferation: implications for their use as an immunomodulatory vitamin combination." *Int J Immunopharmacol* 1996; 18(12): 693-700.
172. Awad AB; Fink CS. "Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action." *J Nutr* 2000; 130(9): 2127-30.
173. Raicht RF; Cohen BI; Fazzini EP; Sarwal AN; Takahashi M. "Protective effect of plant sterols against chemically induced colon tumors in rats." *Cancer Res* 1980,40(2): 403-5. 174 Rao AV; Janezic SA. "The role of dietary phytosterols in colon carcinogenesis." *Nutr Cancer* 1992; 18(1):43-52.
175. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Mendilaharsu M. "Plant sterols and risk of stomach cancer: a case-control study in Uruguay." *Nutr Cancer* 2000; 37(2): 140-4. B) De Stefani E, Brennan P, Boffetta P, Ronco AL, Mendilaharsu

M, Deneo-Pellegrini H. "Vegetables, fruits, related dietary antioxidants, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus: a case-control study in Uruguay." *Nutr Cancer* 2000; 38(1): 23-9.

176. Awad AB, Downie AC, Fink CS. "Inhibition of growth and stimulation of apoptosis by beta-sitosterol treatment of MDA-MB-231 human breast cancer cells in culture." *Int J Mol Med* 2000; 5(5): 541-5.

177. Awad AB; Gan Y; Fink CS. "Mechanistic studies are helping to explain the protective effects of beta-sitosterol, a plant sterol, on growth, protein phosphatase 2A, and phospholipase D in LNCaP cells." *Nutr Cancer*; 2000; 36(1), 74-8.

178. Kiprono PC; Kaberia F; Keriko JM; Karanja N. "The in vitro anti-fungal and anti-bacterial activities of beta-sitosterol from *Senecio lyratus* (Asteraceae)." *Z Naturforsch [C]*.2000; 55(5-6): 485-8.

179. Donald PR; Lamprecht JH; Freestone M; Albrecht CF; Bouic PJ; Kotze D; van Jaarsveld PP. "A randomised placebo-controlled trial of the efficacy of beta-sitosterol and its glucoside as adjuvants in the treatment of pulmonary tuberculosis." *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(6):518-22. COMMENT IN: *Int J Tuberc Lung Dis* 1998 Jun; 2(6): 522-3.

180. A) Park E, Kahng J, Lee SH, Shin K. "An anti-inflammatory principle from cactus." *Fitoterapia* 2001; 72(3): 288-90. B) Navarro A, De las Hetas B, Villar A. "Anti-inflammatory and immunomodulating properties of a sterol fraction from *Sideritis foetens* Clem." *Biol Pharm Bull* 2001; 24(5): 470-3.

181. de la Puerta R, Martinez-Dominguez E, Ruiz-Gutierrez V. "Effect of minor components of virgin olive oil on topical anti-inflammatory assays." *Z Naturforsch [C]* 2000; 55(910): 814-9.

182. Bouic PJ, Clark A, Lamprecht J, Freestone M, Pool EJ, Liebenberg RW, Kotze D, van Jaarsveld PP. "The effects of beta-sitosterol (BSS) and beta-sitosterol glucoside (BSSG) mixture on selected immune parameters of marathon runners: inhibition of post marathon immune suppression and inflammation." *Int J Sports Med*. 1999; 20(4): 258-62.

183. Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. "Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group." *Lancet* 1995; 345(8964): 1529-32.

184. Wilt TJ, MacDonald R, et al. "Beta-sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review." *BJU Int* 1999, 83(9): 976-83.

185. Klippel, K F, Hiltl DM, et al. "A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. German BPH-Phyto Study group." *Br J Urol* 1997, 80(3): 427-32.

186. Kobayashi Y, Sugaya Y, et al. "[Clinical effects of beta-sitosterol (phytosterol) on benign prostatic hyperplasia: preliminary study]." *Hinyokika Kyo* 1998,44(12): 865-8.

187. Lowe FC, Ku Je. "Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review." *Urology* 1996, 48(1): 12-20.
188. Wilt T, Ishani A, MacDonald R, Stark G, Mulrow C, Lau]. "Beta-sitosterols for benign prostatic hyperplasia." *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CDOO1043.
189. Berges RR, Kassen A, Senge T. "Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta-sitosterol: an 18-month follow-up." *BJU Int.* 2000 May; 85(7): 842-6.
190. Pollak OJ, Kritchevsky D. "Monographs in Atherosclerosis." New York: Basel (1981).
191. Gylling H, Puska P, et al. "Serum sterols during stañol ester feeding in a mildly hypercholesterolemic population." *J Lipid Res* 1999,40(4): 593-600.
192. Weizel A; Richter WO."Drug therapy of severe hypercholesterolemia." *Eur J Med Res* 1997; 2(6): 265-9.
193. Becker M; Staab D; Van Bergmann K. "Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostañol." *J Pediatr* 1993; 122(2): 292-6.
194. Datsenko, Z. M., G. 1.Volkov, et al. "[Lipid composition and activity of certain enzymes in membranes of intestinal epithelium microvilli in rats with experimental hypercholesrerinemia]." *Ukr Biokhim Zh* 1981; 53(4): 74-9.
195. Nguyen LB, Shefer S, Salen G, Tint GS, Ruiz F, Bullock]. "Mechanisms for cholesterol homeostasis in rat jejunal mucosa: effects of cholesterol, sitosterol, and lovastatin." *J Lipid Res* 2001; 42(2): 195-200.
196. Sirtori CR; Manzoni C; Lovati MR. "Mechanisms of lipid-lowering agents." *Cardiology* 1991; 78(3): 226-35.
197. Awad AB, Begdache LA, Fink CS. "Effect of sterols and fatty acids on growth and triglyceride accumulation in 3T3-L1 cells." *J Nutr Biochem.* 2000, 11(3):153-158.
198. Becker M ; Staab D ; Von Bergmann K. "Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostañol." *J Pediatr* 1993, 122(2): 292-6.
199. Ayesh R; Weststrate JA; Drewitt PN; Hepburn PA. "Safety evaluation of phytosterol esters.Part 5. Faecal short-chain fatty acid and microflora content, faecal bacterial enzyme activity and serum female sex hormones in healthy normolipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine." *Food Chem Toxicol.* 1999 Dec; 37(12): 1127-38.
200. Patel SB; Sal en G; Hidaka H; Kwiterovich PO; Stalenhoef AF ; Miettinen TA; Grundy SM; Lee MH; Rubenstein JS; Polymeropoulos MH; Brownstein MJ. "Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption. The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21." *J Cl in Invest* 1998,102(5): 1041-4.
201. Prepared by Rick Bennett, Ph.D. Used by permission.

Factor de Transferencia Mejorado

Este material se reproduce con fines educativos e informativos exclusivamente.

Para más información sobre los productos de Factor de Transferencia Mejorados,
comuníquese con:

Jose Eduardo Pedraza A.

**Distribuidores Independientes Internacionales
de Factores de Transferencia**

**www.colombialomejor.com/transferfactor
www.transferfactorcolombia.com**

Calle 19 No. 4-74 Oficina 504, Bogotá, D.C., Colombia

**Teléfonos: (571) 3727271 - (571) 2787852 - (571) 2863237
(57) 3103377049 - (57) 3108593076 - (57) 3174815723
(57) 3017420520**

Estados Unidos: (1) 773 6349602 - (1) 217 3642146

E mail:

eduardo.pedraza@colombialomejor.com

epedraza@colombialomejor.com

epedraza2006@gmail.com

eduardopedraza2007@hotmail.com

eduardopedraza2007@yahoo.com

Messenger:

eduardopedraza2007@hotmail.com

eduardopedraza2007@yahoo.com

Skype: eduardo.pedraza

