

IMUNO TF

O sistema imune é constituído por células conhecidas como glóbulos brancos (leucócitos e linfócitos), tecidos hematopoiéticos (medula óssea, responsável pela produção de células de defesa) e órgãos (linfonodos, baço e timo) atuantes na defesa do organismo.

A imunidade é um mecanismo utilizado pelo organismo como uma resposta contra substâncias estranhas presentes no corpo. Sua ação é desencadeada por células de defesa e pela produção de anticorpos, que agem contra determinados antígenos.

O sistema imunológico dos animais funciona como o dos humanos e é essencial na defesa do organismo contra diversas doenças causadas por agentes químicos ou biológicos, e mantém assim, a homeostase. Além de proteger o organismo, evitando o surgimento de doenças, a imunidade pode impedir a progressão de uma doença, e atua também na identificação ou na destruição de células estranhas, danificadas ou que sofreram mutação.

Desta forma, as funções básicas do sistema imunológico são:

- Neutralizar patógenos como bactérias, vírus, parasitas ou fungos, que entrem no organismo, removendo-os;
- Reconhecer e reagir especificamente contra diferentes tipos de agentes prejudiciais;
- Desenvolver a memória imunológica, para reconhecer e combater rapidamente futuras invasões.

A imunidade é dividida em dois tipos: a **imunidade inata**, definida como aquela que os indivíduos já apresentam ao nascimento; e a **imunidade adquirida** ou adaptativa, que ocorre após contato com um agente invasor.

Muitos agentes infecciosos têm a capacidade de mudar sua estrutura, se apresentando de formas diferentes a cada novo contato. Este é o motivo pelo qual os animais estão sempre suscetíveis a infecções virais. Alguns parasitas também são capazes de sofrer mutações para "enganar" o sistema imunológico e, a cada alteração na aparência dos vírus ou parasitas, desencadeiam um novo ciclo de identificação e resposta imunológica.

Por ser um dos sistemas mais importantes do corpo, a imunidade dos animais deve sempre estar em ótimas condições. Para ter-se uma boa imunidade, é importante, por exemplo, a presença de uma alimentação saudável e uma suplementação adequada.

Imunidade Inata

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo, com a qual o animal já nasce. É uma resposta rápida, não específica e limitada. É representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, células especializadas e moléculas solúveis, presentes em todos os animais, independentemente de contato prévio com agentes agressores. As principais células efetoras da imunidade inata são os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *Natural Killer* (NK) responsáveis pelo processo de fagocitose, com exceção da NK. Na imunidade inata também há outros mecanismos envolvidos, como a liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema complemento, bem como síntese de proteínas de fase aguda, citocinas e quimiocinas.

Imunidade Adquirida

A imunidade adquirida é ativada pelo contato com agentes infecciosos e sua resposta à infecção aumenta em magnitude a cada exposição sucessiva ao mesmo invasor. Em contraposição à resposta inata, a resposta imune adquirida depende da ativação de células especializadas, os linfócitos, e das moléculas solúveis por eles produzidas. As principais características da resposta adquirida são: especificidade e diversidade de reconhecimento, memória, especialização de resposta, tolerância a componentes do próprio organismo. Embora as principais células envolvidas na resposta imune adquirida sejam os linfócitos, as células apresentadoras de antígenos (APC) desempenham papel fundamental em sua ativação, apresentando antígenos associados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal para os linfócitos T. A imunidade adquirida pode ser classificada em imunidade ativa e passiva. A imunidade ativa é aquela que é induzida pela exposição a um antígeno e pode ser natural, adquirida através de doenças, ou passiva, quando adquirida por meio de vacinas. Já a imunidade passiva é obtida através da transferência de anticorpos específicos de um animal para outro e pode ser natural, por exemplo, através da amamentação, ou artificial, como num soro antiofídico.

Componente	Imunidade inata	Imunidade adquirida
Células	Fagócitos (células dendríticas, macrófagos e neutrófilos) Células <i>natural-killer</i> (NK) Mastócitos, basófilos e eosinófilos.	Linfócitos T (CD4, CD8, TH1 e TH2), B e NK/T Células dendríticas ou apresentadoras de antígenos (APC)
Moléculas solúveis	Complemento Proteínas de fase aguda Citocinas Quimiocinas	Anticorpos Citocinas Quimiocinas

Tabela 1. Células e moléculas solúveis do sistema imunológico

Memória Imunológica

Ao entrar em contato com um agente invasor, o sistema imunológico do animal deve identificar esse patógeno e combatê-lo. Por vezes, esse processo pode durar até 14 dias para que o organismo possa desenvolver corretamente a resposta àquele invasor e removê-lo completamente. Depois que este processo é finalizado, e o patógeno foi eliminado, o sistema imunológico tem a capacidade de armazenar a identidade do agente invasor, criando uma célula de memória. Dessa forma, toda vez que o mesmo agente entrar em contato com o organismo, o sistema imune do animal é imediatamente avisado pelas células de memória e o patógeno é eliminado sem que o corpo manifeste a doença. As células de memória criadas após o combate a um patógeno são chamadas de **Fatores de Transferência**. Qualquer desequilíbrio na produção dos fatores de transferência, levam ao desenvolvimento de doenças como artrite reumatoide, câncer, doenças vasculares, hepatite, doenças autoimunes, entre outras.

O primeiro leite materno de todos os mamíferos, chamado de colostro, é uma forma de transmitir imunidade passiva para os pets recém-nascidos. Essa substância é muito rica em fatores de transferência não específicos, que terão a função de inserir no sistema imunológico do lactente, códigos de reconhecimento necessários para identificar os patógenos. Dessa forma, a imunidade é rapidamente estabelecida em filhotes que recebem a amamentação, diferentemente daqueles que não a recebem e se tornam mais suscetíveis a infecções e alergias.

Os fatores de transferência são compostos por cadeias peptídicas, e não são espécie-específicos, ou seja, os mesmos fatores de transferência são produzidos por diferentes classes de mamíferos, e desempenham as mesmas funções em qualquer espécie. Portanto, um fator de transferência extraído de fontes animais (bovina ou suína) promovem o mesmo efeito benéfico em outras espécies de animais, sem desencadear respostas alérgicas. O sistema imunológico trabalha da mesma forma para todos os animais, e estes por sua vez, durante sua vida, entram em contato com os mesmos patógenos que estão presentes no ambiente. Dessa forma, eles são capazes de se adaptar às necessidades de cada organismo, fortalecendo e acelerando a resposta imunológica.

Imuno TF

Imuno TF é um produto desenvolvido através de um processo tecnológico, composto por fatores de transferência isolados, extraídos de suínos, com a capacidade de ativar os mecanismos de defesa do animal e combater adequadamente as diversas formas de agentes invasores, por entregar ao organismo células de memória prontas para reconhecer e eliminar diferentes espécies de patógenos. **Imuno TF** é produzido de forma que sua molécula não ultrapasse 6 kDa de peso molecular, o que o torna mais biodisponível e eficaz.

O processo de extração de **Imuno TF** é feito através de ultrafiltração, o que garante que o produto final obtido seja realmente os fatores de transferências isolados, diferente de glândulas liofilizadas ou ainda um colostro otimizado, comuns à diversos produtos de mercado.

A coloração do produto também é importante para identificar que o produto não passou por processo de liofilização, além de sua análise por eletroforese, que comprova sua faixa de peso molecular característica de fatores de transferência.

Dose usual

0,1mg/kg, uma a duas vezes ao dia, conforme orientação veterinária.

Precauções

Durante a gestação ou em caso de uso de imunossupressores.

Aplicações

- ✓ Fortalecimento do sistema imunológico;
- ✓ Prevenção de doenças oportunistas;
- ✓ Coadjuvante no tratamento de doenças crônicas e/ou autoimunes;
- ✓ Fortalecimento imunológico dos animais em tratamento de câncer;
- ✓ Combate de infecções de repetição;
- ✓ Combate a infecções virais, bacterianas e fúngicas.

Vantagens

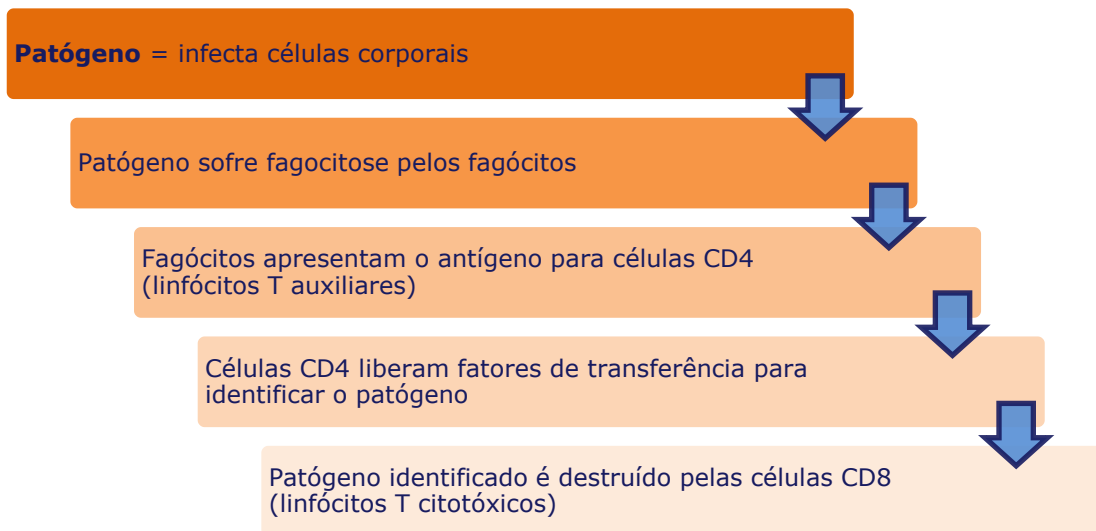
- ✓ Reduz a resposta imunológica de 14 dias para até 24 horas;
- ✓ Equilibra o sistema imunológico;
- ✓ Não provoca reações alérgicas;
- ✓ Dose baixa, facilitando administração e associação a outras substâncias;
- ✓ Baixo peso molecular = maior biodisponibilidade.

Mecanismo de ação

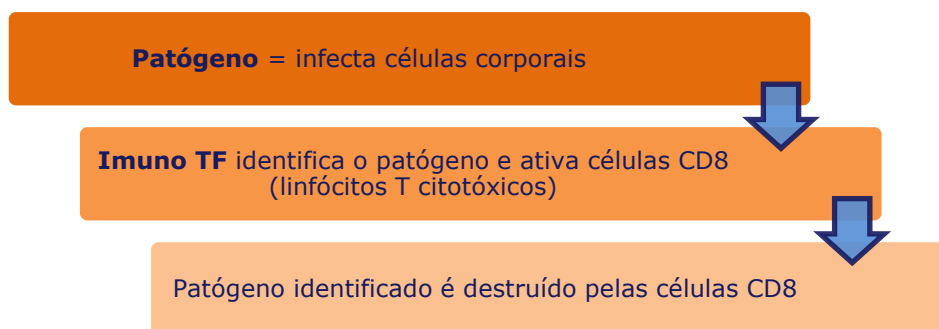
Imuno TF é um polipeptídeo conjugado, com estrutura semelhante ao RNA. Ele possui uma importante função estimuladora do sistema imunológico promovendo:

- ✓ Maturação e diferenciação dos timócitos em linfócitos T;
- ✓ Restauração das funções dos linfócitos periféricos com deficiência funcional;
- ✓ Recuperação da imunidade humoral através da diferenciação dos linfócitos B, formando plasmócitos e sintetizando anticorpos humorais específicos;
- ✓ Ativação *in vitro* dos linfócitos T através da ação citotóxica, da produção de linfocinas e do aumento da atividade do sistema mononuclear fagocítico.

Resposta Imunológica Normal



Resposta Imunológica com Imuno TF



Quando administrado oralmente, estabelece um contato direto com as placas de Peyer e com os linfonodos, onde exerce uma ação eletiva sobre os linfócitos e as células apresentadoras de antígenos. As enzimas digestivas e o ácido clorídrico não influenciam a sua estabilidade.

Estudos de eficácia

1. Fatores de transferência como imunoterapia adjuvante em Glioma:

Estudo para determinar a eficácia dos fatores de transferência como imunoterapia no tratamento de glioblastoma. Foi utilizado fatores de transferência extraídos de suínos (**Imuno TF (IT)**). Foram avaliadas diferentes doses de IT intratumoral (produto de 4×10^6 , 8×10^5 e 1.6×10^5 células). A melhor dose (produto de 4×10^6 células) de IT foi ainda combinada ao uso de carmustina (CM), um agente quimioterápico, para terapia experimental em ratos com Glioma C6 maligno. Alterações na contagem de linfócitos T sanguíneos (CD2, CD4 e CD8) e células NK (*natural killer*) foram avaliadas por citometria de fluxo. A expressão de citocinas no tumor foi avaliada por PCR quantitativo em tempo real (RT-PCR) e a apoptose foi avaliada utilizando método sub G0.

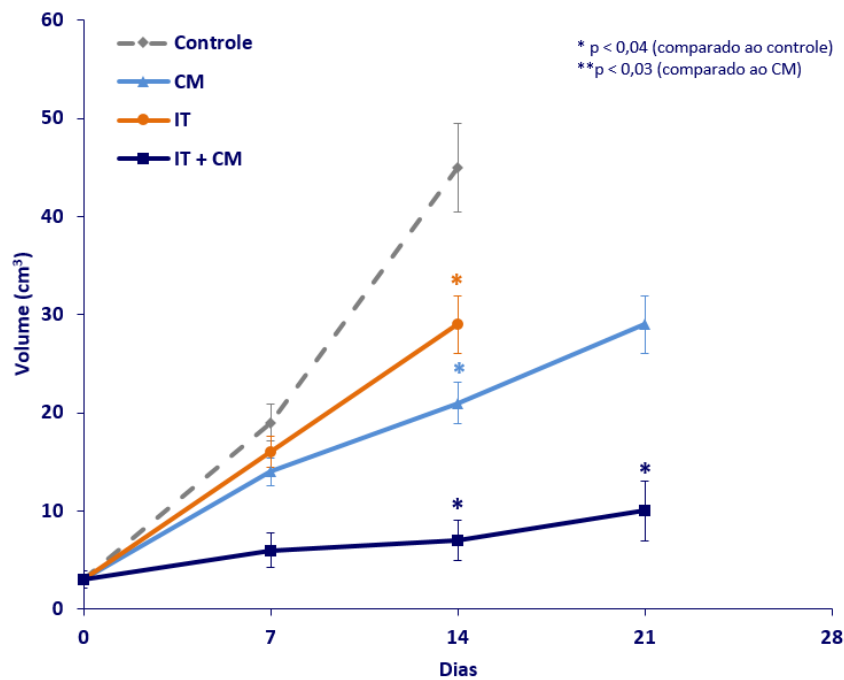


Gráfico 1: Volume tumoral dos grupos Controle, Imuno TF (4×10^6 células), CM isolado e IT + CM. A administração isolada de CM, de IT isolada e a associação de IT e CM promoveu redução significativa ($p < 0,05$) no volume tumoral quando comparados ao grupo controle, nos dias 14 e 21.

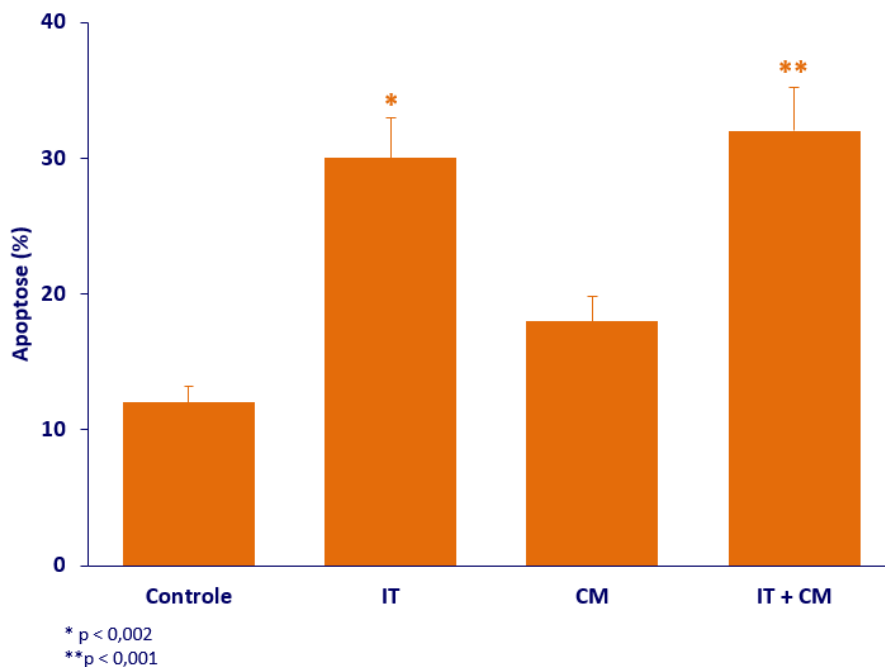
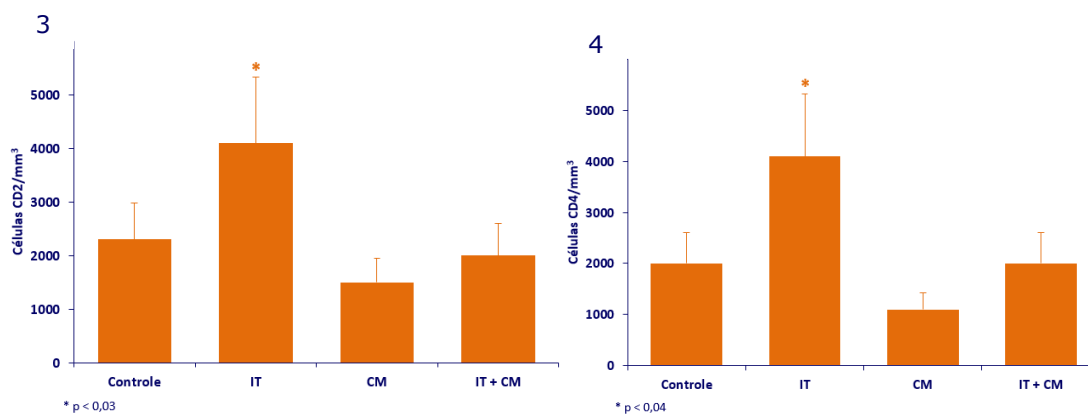
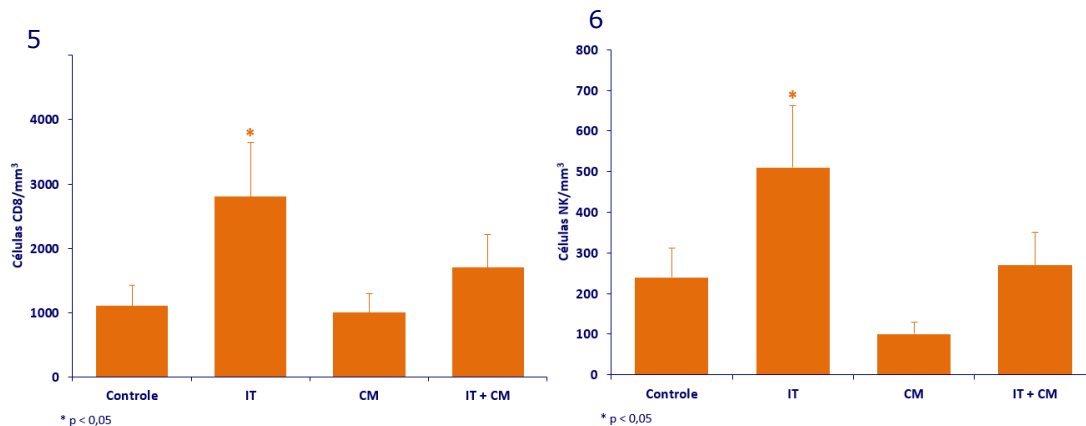


Gráfico 2: Porcentagens de células apoptóticas, determinadas por citometria de fluxo em tumores tratados com IT intratumoral isolado, CM isolado e IT + CM. Houve um aumento significativo na porcentagem de células apoptóticas nos grupos que receberam IT intratumoral isolado ($p < 0,05$) e associado a CM ($p < 0,01$) quando comparado aos demais grupos.





Gráficos 3 a 6: Alterações no número de subpopulações de linfócitos no sangue dos animais dos grupos controle, e que receberam IT intratumoral isolado, CM isolado e IT + CM. O número de células CD2, CD4, CD8 e NK foi significativamente maior ($p < 0,05$) no grupo que recebeu IT isolado quando comparado ao grupo controle.

A aplicação de IT intratumoral reduziu significativamente o tamanho do tumor, e aumentou os níveis de linfócitos CD2, CD4 e CD8 e células NK, aumentou o número de células tumorais apoptóticas e o número de ratos expressando citocinas Th1 no tecido tumoral. O efeito antitumoral do IT foi aumentado quando combinado à quimioterapia. Esse estudo comprova ainda a especificidade antigênica de IT, mostrando que ele não é espécie-específico, e sim antígeno-específico.

2. Fatores de transferência específicos do parvovírus canino na prevenção da doença:

Estudo do uso de fatores de transferência (FT) como modulador do sistema imunológico, com especial atenção à sua eficácia na melhoria da produção de anticorpos e dos índices bioquímicos séricos. Um total de 21 cães *Beagle* adultos machos foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos. Os cães do **grupo A** foram definidos como grupo controle. Os cães do **grupo B** e do **grupo C** receberam 5 e 10 mL de FT, respectivamente, em dias alternados após a vacinação.

Depois de imunizados com uma vacina multivalente, os cães dos dois grupos foram alimentados com diferentes dosagens fatores de transferência específicos para o parvovírus canino. Testes laboratoriais para avaliar o perfil imunológico de animais foram realizados até 27 dias após o tratamento inicial. Os resultados demonstraram que os cães, nos dois grupos tratados com fatores de transferência, após a vacinação apresentaram melhores respostas de anticorpos. Cães que receberam maior quantidade (10 ml) de fatores de transferência exibiram parâmetros bioquímicos séricos mais favoráveis.

- **Avaliação da Atividade IH (Teste de inibição da hemaglutinação)**

Comparado com cães vacinados no grupo A, os animais tratados com FT, após a imunização demonstraram uma boa resposta de anticorpo. Os cães do grupo B e do grupo C mantiveram títulos de anticorpos mais altos para o parvovírus canino (CPV) do que os animais do grupo A (Gráfico 1) durante o tempo do estudo. No final do experimento, os cães do grupo C ainda mantiveram um título de anticorpos mais alto (10^9) do que os animais do grupo B (10^8).

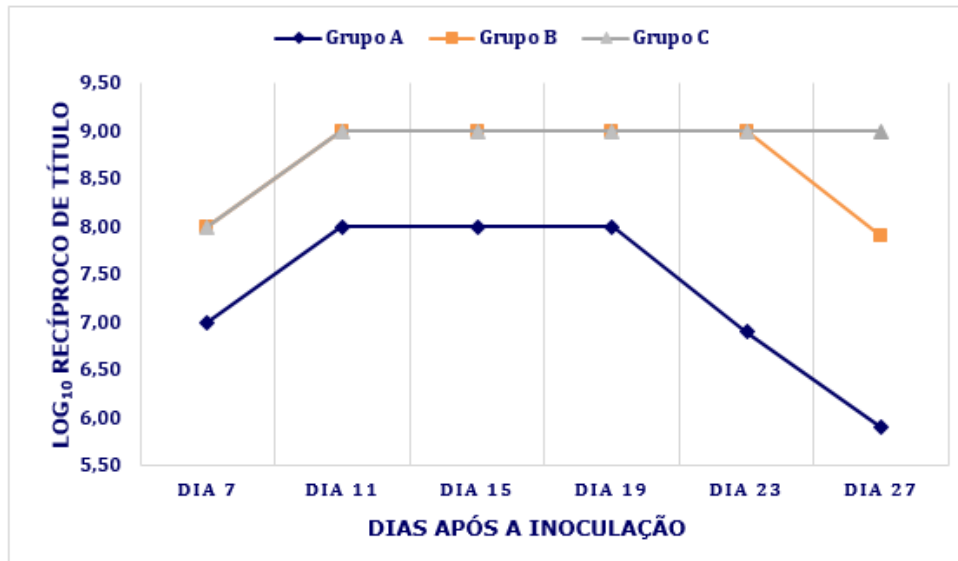


Gráfico 1: Alterações nos títulos de anticorpos em cães imunizados (Grupo A: controle/Grupo B: receberam 5 ml de FT e grupo C: receberam 10 mL de FT).

- Efeitos do FT no peso corporal**

Os cães do grupo C, que receberam imunização em associação à 10 ml de FT mantiveram peso corporal significativamente maior do que os animais dos outros grupos (Gráfico 2) durante todo o tempo do estudo. Foi demonstrado que o FT teve um efeito significativo na promoção do crescimento e esse efeito foi proporcional à dose.

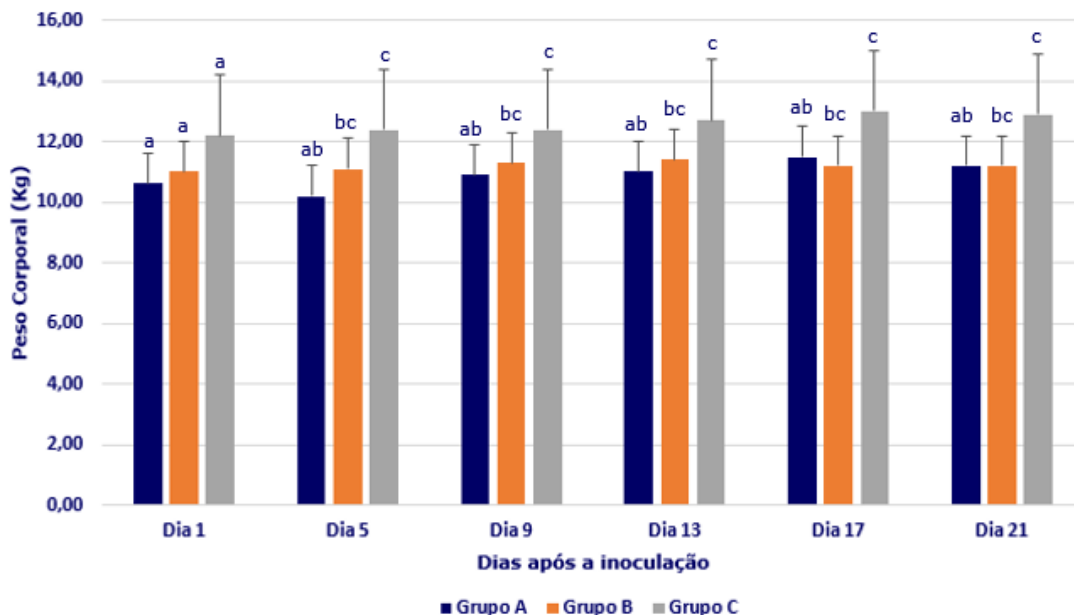


Gráfico 2: Comparações do peso corporal entre cães em diferentes grupos (Grupo A: controle/Grupo B: receberam 5 ml de FT e grupo C: receberam 10 mL de FT). As colunas com letras diferentes no topo apresentaram um nível significativo de $p < 0,05$.

- **Efeitos do TF na glicose plasmática dos marcadores bioquímicos séricos**

Estudo que analisou os efeitos de FT na concentração plasmática de glicose. Foi observada uma diminuição da concentração plasmática de glicose em todos os animais testados 5 dias após a inoculação (Gráfico 3). Este estágio foi consistente com o tempo em que o anticorpo foi ativamente sintetizado pelo organismo e mais nutrientes foram decompostos. Enquanto os cães do grupo C mostraram um aumento contínuo na concentração de glicose no plasma, a segunda diminuição do conteúdo de glicose foi detectada em animais de outros grupos 17 dias após a inoculação. Nesta fase específica, uma concentração de glicose significativamente mais elevada foi mantida por cães no grupo C ($3,44 \pm 0,58 \text{ mmol L}^{-1}$) quando comparada ao grupo A ($2,25 \pm 0,91 \text{ mmol L}^{-1}$) e ao grupo B ($2,54 \pm 0,29 \text{ mmol L}^{-1}$). Esse nível mais alto de glicose foi mantido até 21 dias após a inoculação, embora não atingisse o nível estatisticamente significativo. Observamos que quando o grupo B foi comparado com o grupo A, as concentrações de glicose no plasma seguiram mudanças semelhantes com o tempo. No entanto, a concentração de glicose do grupo C variou de maneira diferente, indicando um metabolismo mais vigoroso e foi induzida evidentemente pela ingestão de FT.

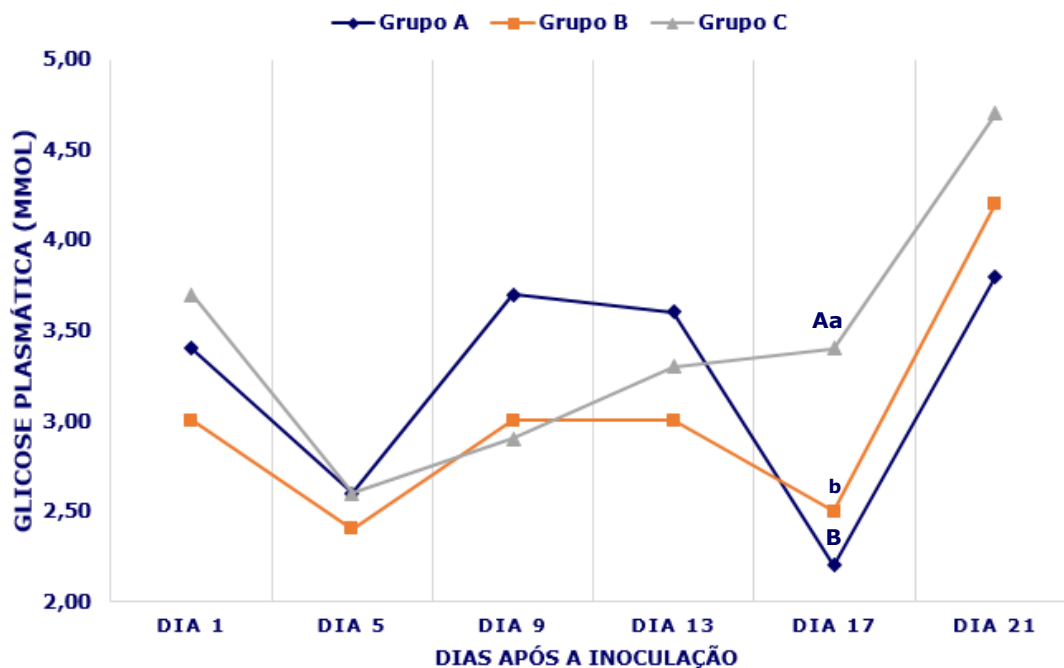


Gráfico 3: Variações da concentração média de glicose no plasma nos grupos testados. Valores com diferentes letras maiúsculas e minúsculas demonstram diferenças significativas de 0,05 e 0,01, respectivamente.

Informações farmacotécnicas

Imuno TF apresenta-se na forma de pó branco ou levemente amarelado, higroscópico, compatível com qualquer excipiente para cápsulas. (Recomenda-se o uso de excipientes que diminuam a característica higroscópica). É solúvel em água, o que permite sua formulação em formas farmacêuticas líquidas e alimentícias, tais como sachês, xaropes, flaconetes, gotas, filme orodispersível, gomas, biscoitos, entre outras.

Referências Bibliográficas

1. Hennen WJ. *The Transfer Factor Report. Transfer Factor: Natural Immune Booster*, 1998.
2. Krishnaveni M. *A review on transfer factor an immune modulator*. Drug Invention Today, 2013.
3. Garritano CRO et al. Use of transfer factor in immunosuppressed surgical patients. *Rev. Col. Bras. Cir.*, 2017.
4. Fudenberg HH. *Dialyzable transfer factor in treatment of human osteosarcoma: an analytic review*. Ann NY Acad. Sci., 1976.
5. Steele RW et al. *Transfer factor for the prevention of Varicella zoster in childhood leukemia*. N Eng J Med, 1980.
6. Steele RW et al. *Prevention of Herpes simplex virus type I fatal dissemination in primates with human transfer factor*. Transfer Factor New : Basic Properties and Clinical applications, New York: Academic Press, 1976.
7. Viza D et al. *Specific transfer factor protects mice against lethal challenge with Herpes simplex virus*. Cell Immunol., 1986.
8. Levin AS et al. *Wiskott-Aldrich Syndrome, a genetically determined cellular immunologic deficiency: clinical and laboratory responses to therapy with transfer factor*. Proc Natl Acad. Sci. USA, 1970.
9. Pineda B et al. *Interstitial transfer factor as adjuvant immunotherapy for experimental glioma*. J Exp. Clin. Cancer Res., 2005.
10. Pizza G et al. *A preliminary report on the use of transfer factor for treating stage D3 hormone unresponsive metastatic prostate cancer*. Biotherapy, 1996.
11. Granitov VM et al. *Use of activated transfer factor in treatment of HIV-infected patients*. Russ J HIV/AIDS Relat Probl., 2002.
12. Pilotti V et al. *Transfer factor as an adjuvant to non-small cell lung cancer therapy*. Biotherapy, 1996.
13. Milich DR et al. *The secrete hepatitis precove antigen can modulate the immune response to the nucleocapsid: a mechanism for persistence*. J Immunol., 1998.
14. Tsai SL et al. *Detection of type 2 like T helper cells in hepatitis C detection: implications for hepatitis C virus chronicity*. Hepatology, 1997.
15. Masi M et al. *Transfer factor in chronic mucocutaneous candidiasis*. Biotherapy, 1996.
16. ZHOU, B. et al. Preliminary observations using canine parvovirus-specific transfer factor in the prevention of canine parvovirus disease. **Research Journal of Veterinary Sciences**, v. 2, n. 2, p. 21-29, 2009.

Última atualização: 21/08/2019 BM
06/08/2020 RS