

A IMPORTÂNCIA DA MODULAÇÃO DO SISTEMA IMUNE NO GANHO DE MASSA MUSCULAR DO ATLETA A PATOLOGIA.

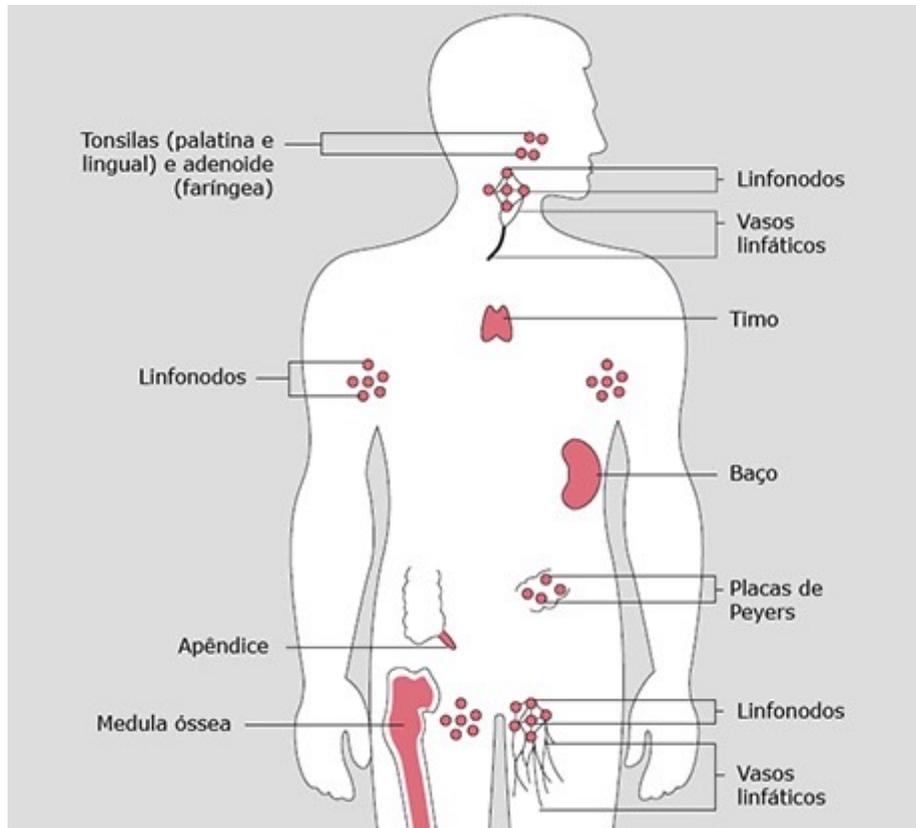
Sam Silva, PhD



O SISTEMA IMUNOLÓGICO

- É a principal barreira de defesa do nosso organismo

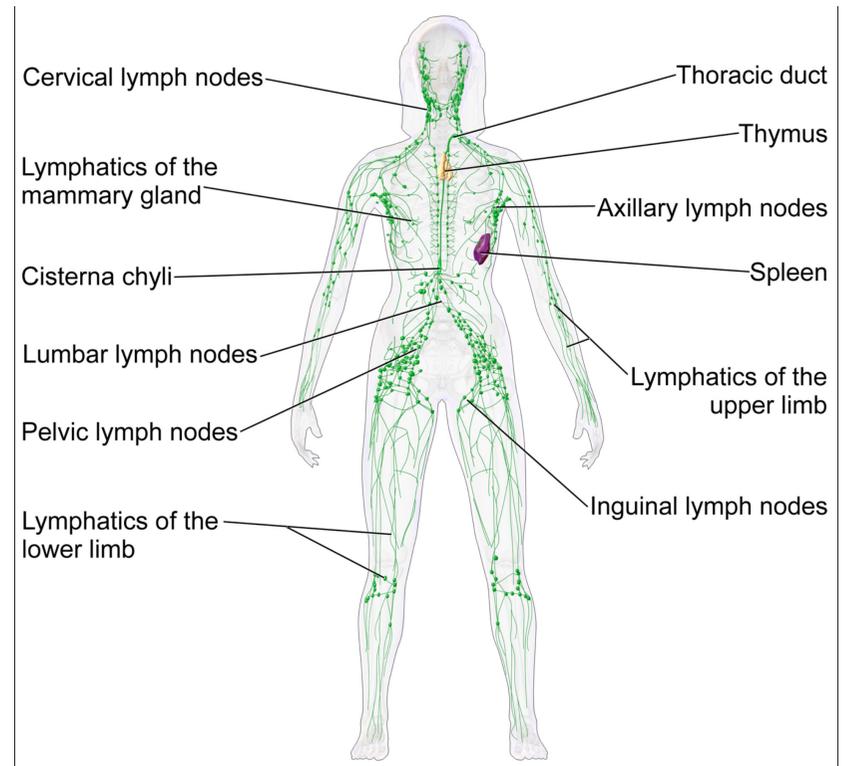




Sistema Imune Central

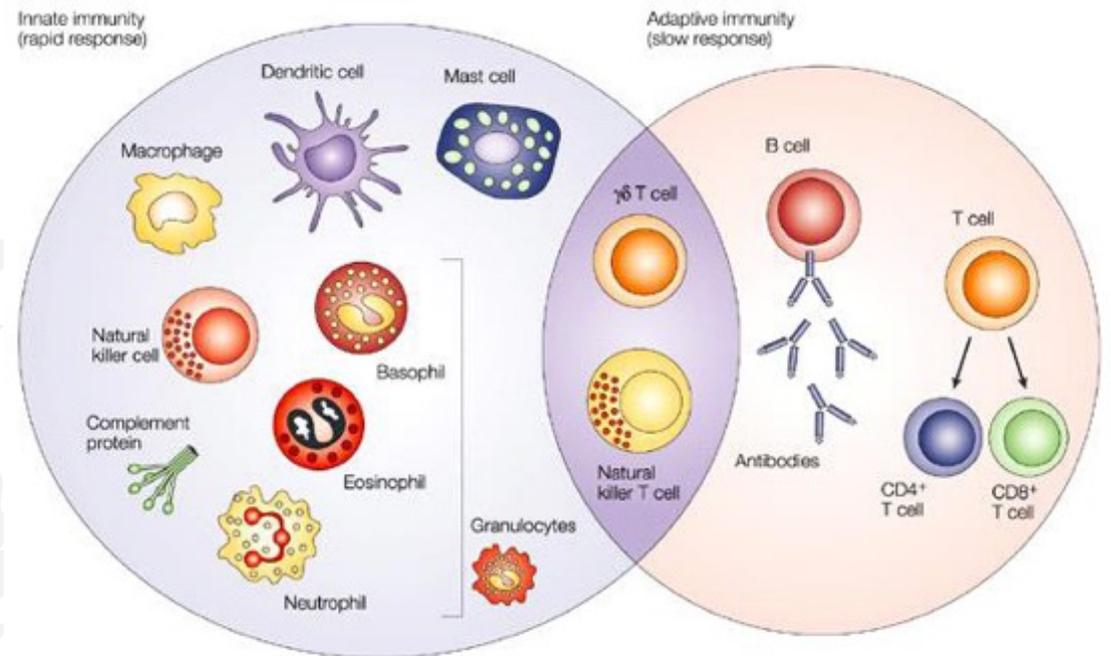
É um sistema de órgãos nos vertebrados que é parte dos sistema circulatório e do sistema imune

Periférico(PIS)

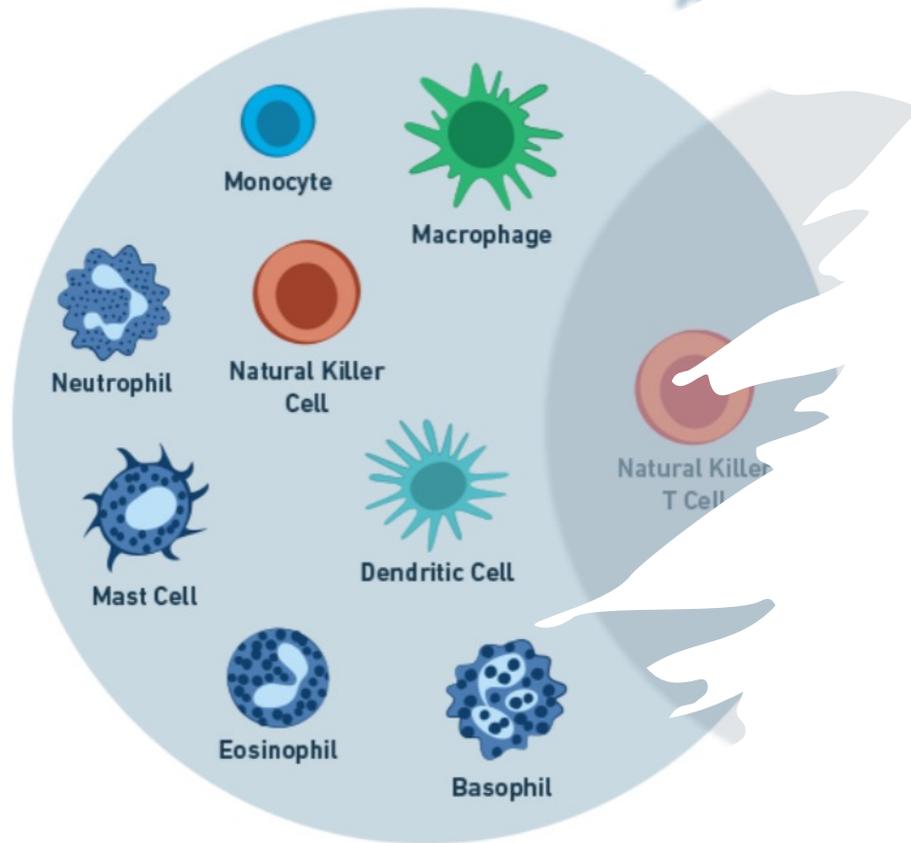


As Duas Faces da Mesma Moeda

- Sistema imune
 - Inato
 - Adaptativo



Innate Immunity

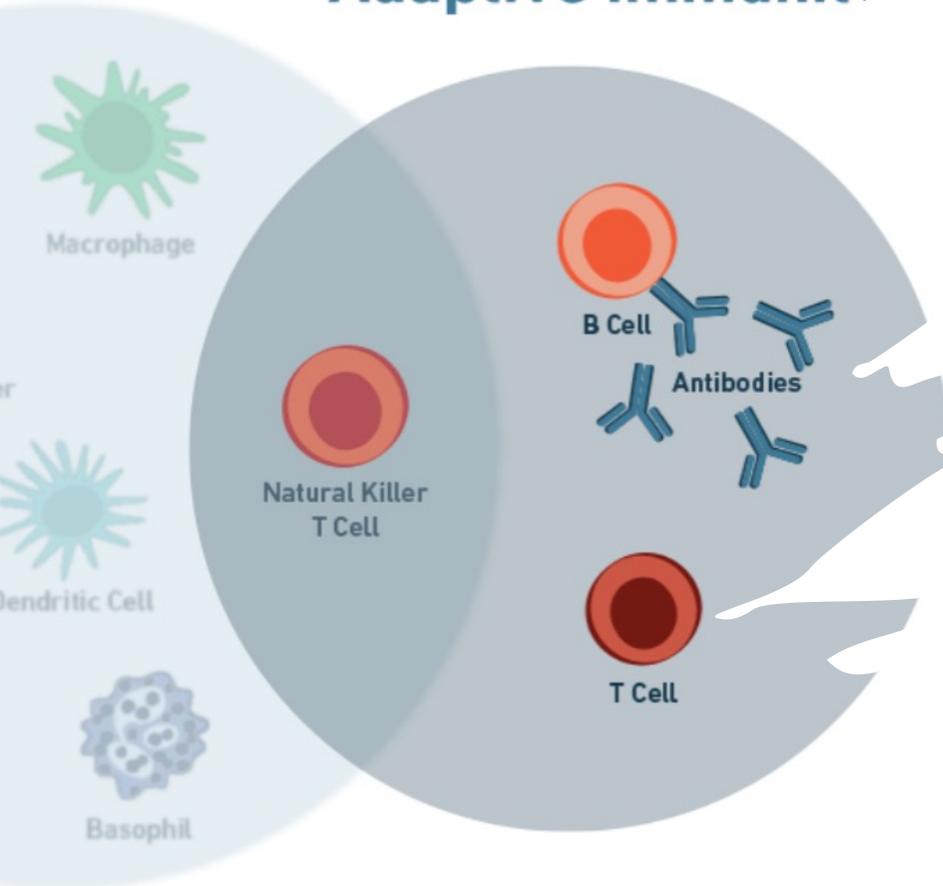


Sistema Imunológico Inato

- Fornece uma resposta imediata a alvos estrangeiros
- Respostas geralmente dentro de minutos a horas.
- Consiste em vários fatores e proteínas solúveis, bem como em um conjunto diversificado de células,
- Incluindo granulócitos,
- Macrófagos,
- Células dendríticas
- Células natural Kiler.

Immunity

Adaptive Immunity



Sistem Imune Adaptativo

- A resposta imune adaptativa é extremamente precisa porque tem como alvo patógenos muito específicos e pode armazenar uma "memória" desse patógeno por muitos anos, portanto, uma resposta mais rápida pode ser montada com encontros subsequentes.

SISTEMA IMUNE INATO

- Células imunes inatas, tais como células dendríticas (DCs), células natural killer (NK), macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos e mastócitos, são a primeira linha de defesa contra danos e ataques.



SISTEM IMUNE ADAPTATIVO

- O sistema imune adaptativo, também chamado de imunidade adquirida, usa antígenos específicos para montar estrategicamente uma resposta imune.



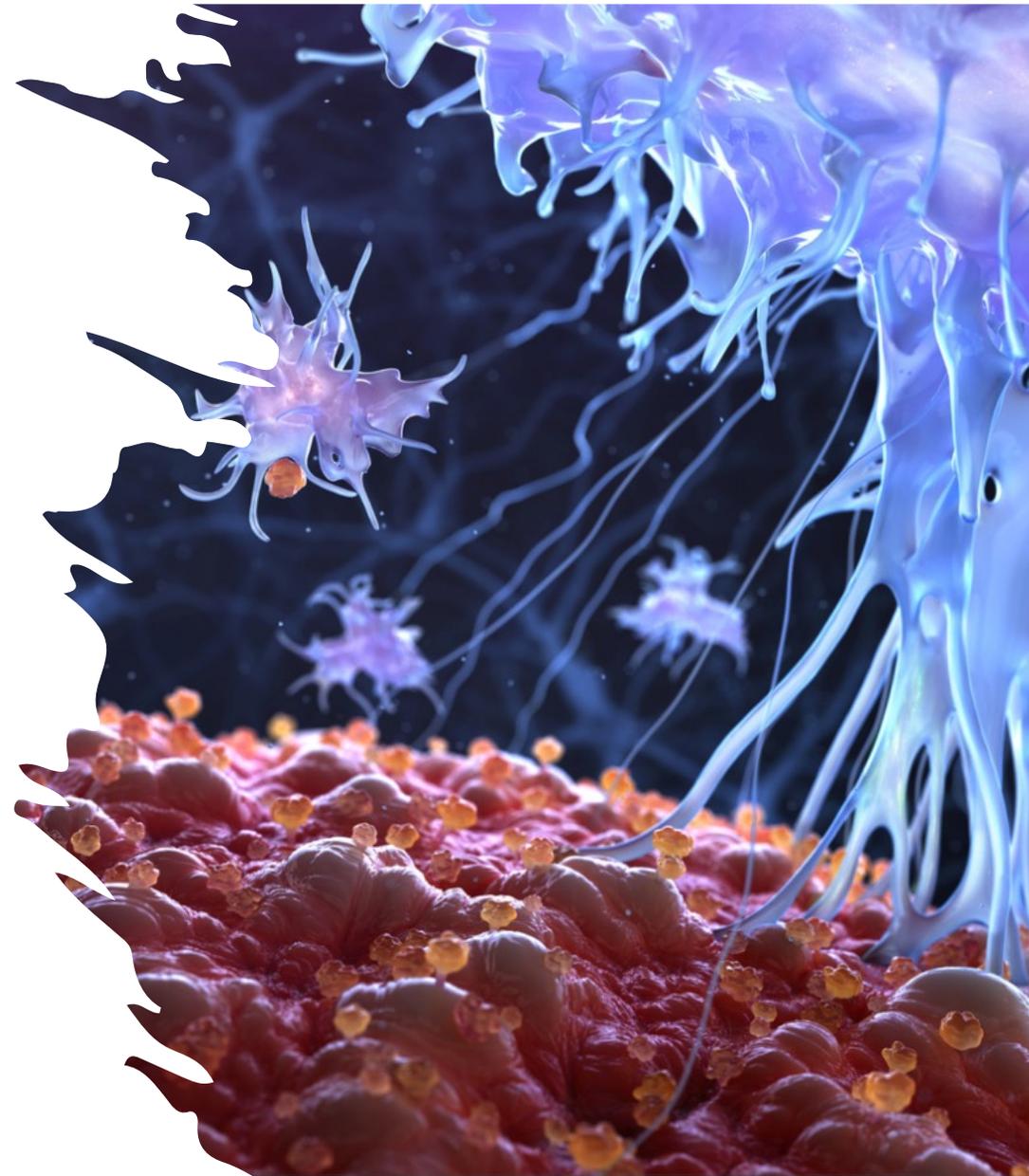
Comunicação contínua

- A ativação aguda da imunidade inata prepara o terreno para a ativação do sistema imunológico adaptativo mais sofisticado
- A indução de respostas imunes adaptativas primárias eficientes requer interações diretas com células maduras apresentadoras de antígenos e um meio pró-inflamatório.
- As células imunológicas adaptativas, como linfócitos B, linfócitos T CD4 + auxiliares e linfócitos T citotóxicos CD8 + (CTLs), distinguem-se dos leucócitos inatos pela expressão de diversos receptores específicos de antígeno gerados somaticamente, que são formados como consequência de modulação.



Ativação do Sistema inato produz inflamação

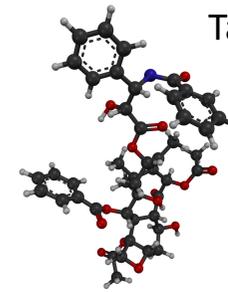
Quando a homeostase tecidual é perturbada, os macrófagos sentinela e os mastócitos liberam imediatamente mediadores químicos como citocinas, quimiocinas, proteases de remodelação de matriz e espécies reativas de oxigênio (ROS), e mediadores bioativos como histamina, que induzem mobilização e infiltração de leucocitos no tecido atacado ou seja inflamação)



Oncologia

Quimioterapia

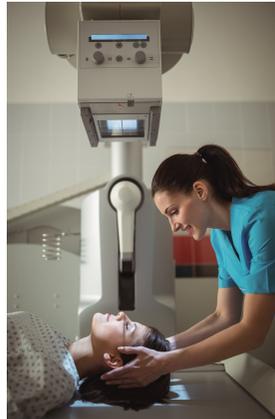
- Citotóxico
- Moléculas sintéticas
- Ação oxidante
- Endovenoso
- Toxicidade alta



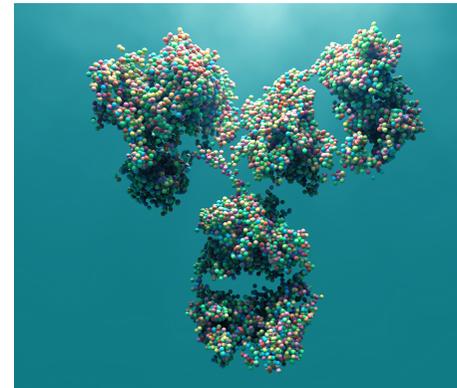
Taxol



Radioterapia



Biologicos



Estratégias terapêuticas que
promovem o estado
inflamatório

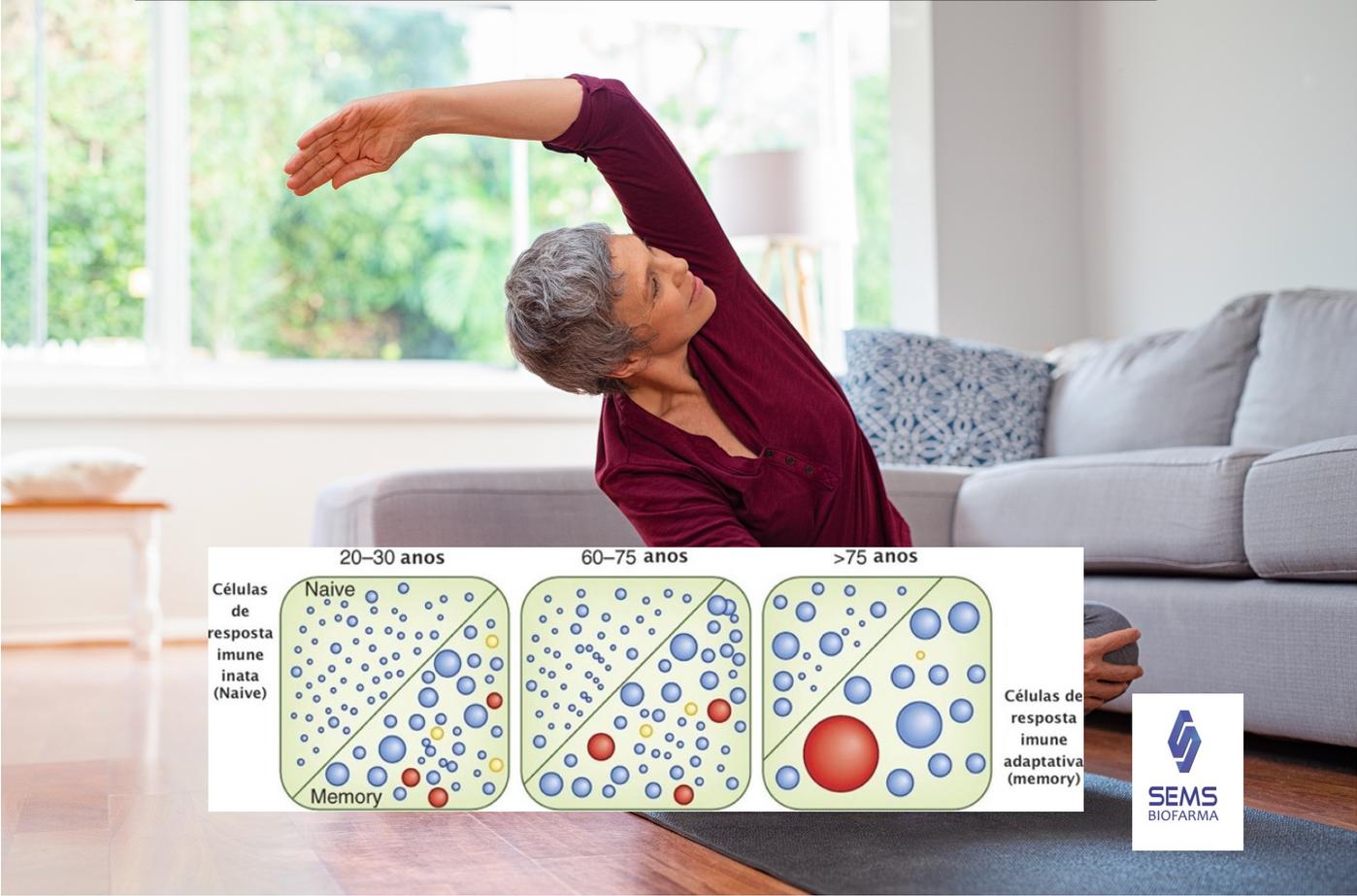


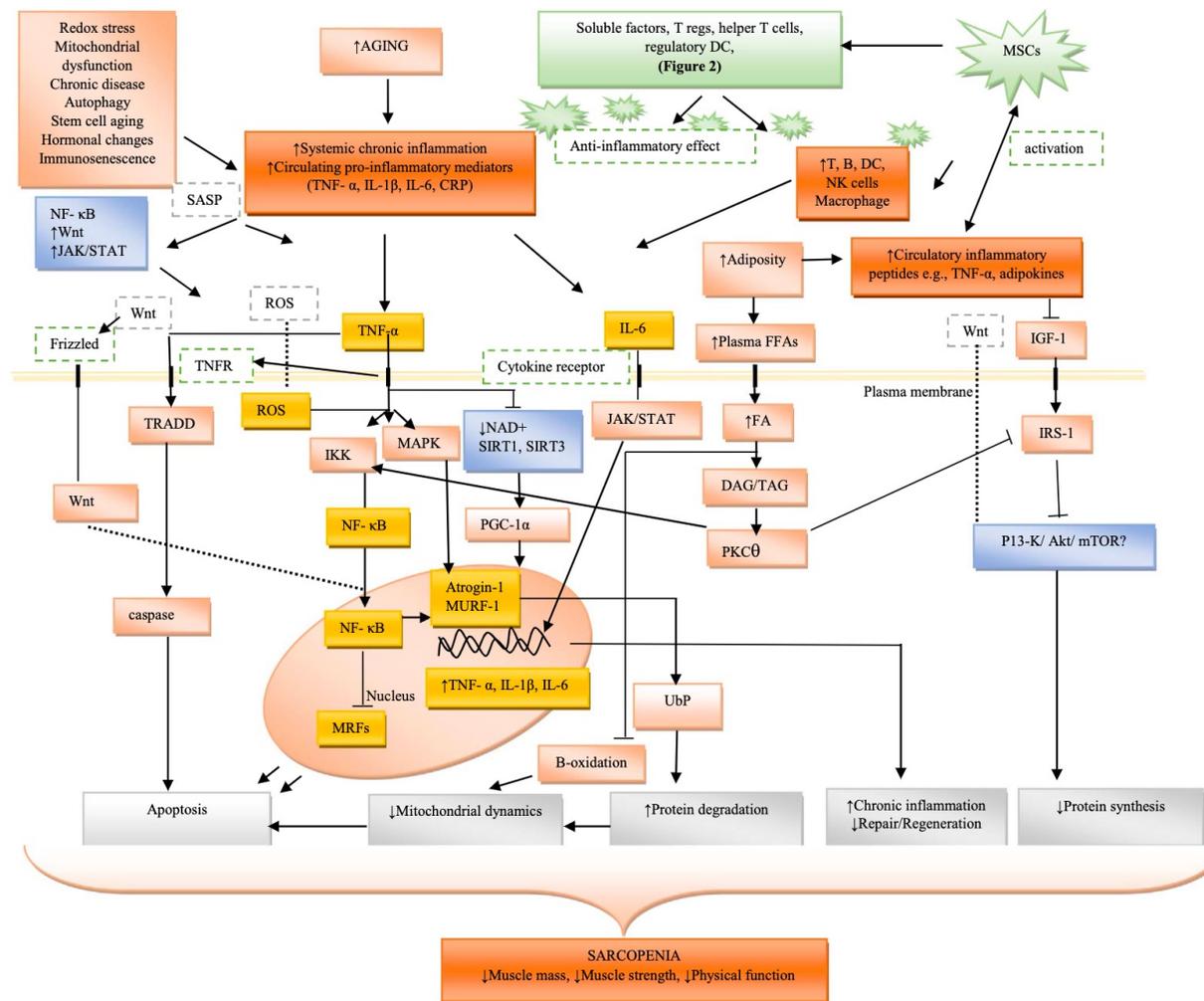
As células imunes exercem múltiplas funções efetoras que são continuamente sintonizadas à medida que os microambientes teciduais são alterados.

1. Portanto, o sistema imunológico está integralmente envolvido na manutenção da homeostase tecidual, além de estar envolvida na patogênese de muitas doenças crônicas, como artrite, doença cardíaca, doença de Alzheimer e câncer.



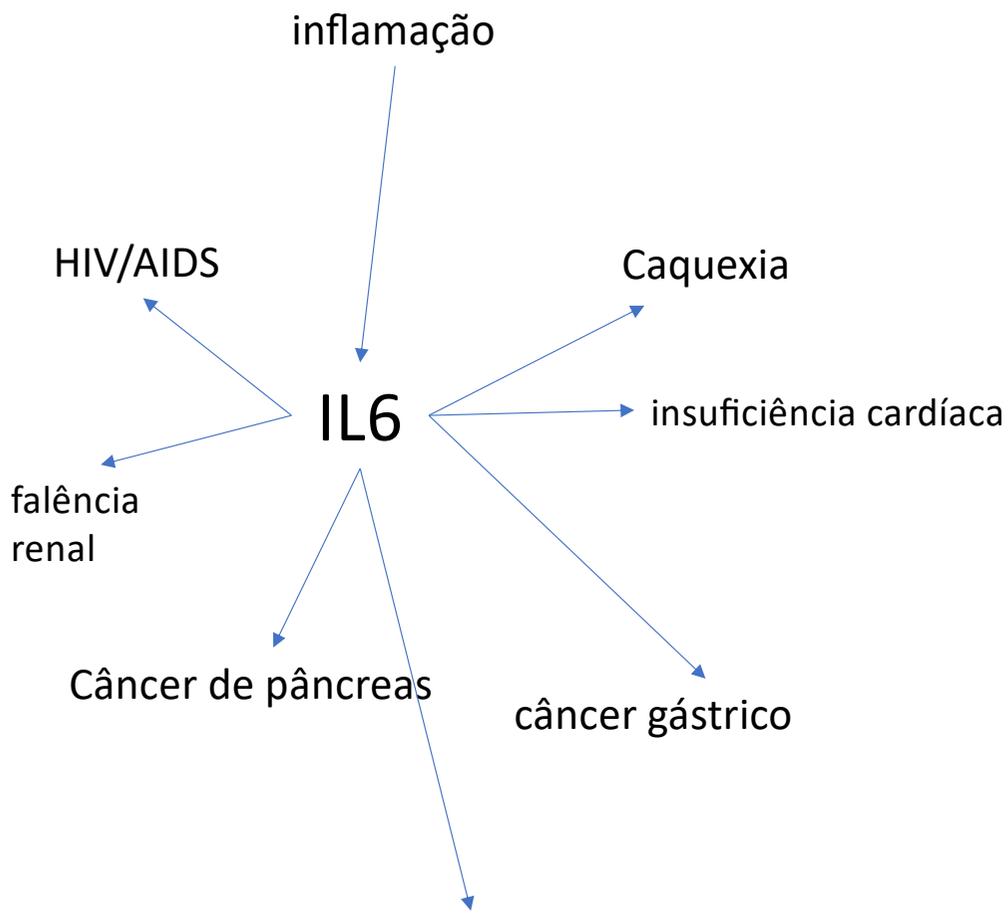
Envelhecimento: Uma ação baixa sinalização porém contínua





ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO

- Ao contrário do fator idade que se trata de uma inflamação contínua e de baixa intensidade, a infecção causa uma enxurrada de sinalizações (tempestade de citocinas) provocando uma resposta inflamatória aguda. Esse conjunto de fatores provocam morte celular e aumento da adiposidade.
- A inflamação crônica subclínica pode ser um marcador de limitação funcional
- Estresse oxidativo, inflamação, alterações endócrinas, inatividade e desnutrição .
- Muitos dos fatores que têm sido implicados na sarcopenia parecem não agir de forma isolada, e muitas das inter-relações passam pelo estresse oxidativo, Nesse sentido, é importante ressaltar que o acúmulo de danos mitocondriais e do DNA nuclear provocados pelo estresse oxidativo associado ao processo inflamatório levam à perda de miócitos.
- A disfunção mitocondrial associada
 - não somente com a perda da capacidade de gerar ATP,
 - Ativação de cascatas que levam a perda celular que é característica de processos neurodegenerativos



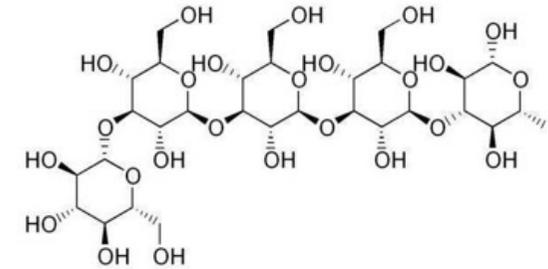
Exercício Físico



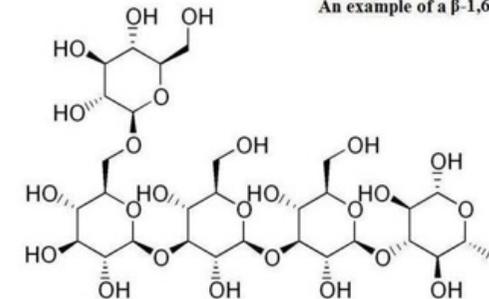
O que são β -Glucanos?

- Os β -Glucanos são polímeros de glicose, que podem ser derivados da levedura, fungos e aveia por exemplo
- A estrutura dos β -Glucanos Variam dependendo do processo de obtenção e fonte

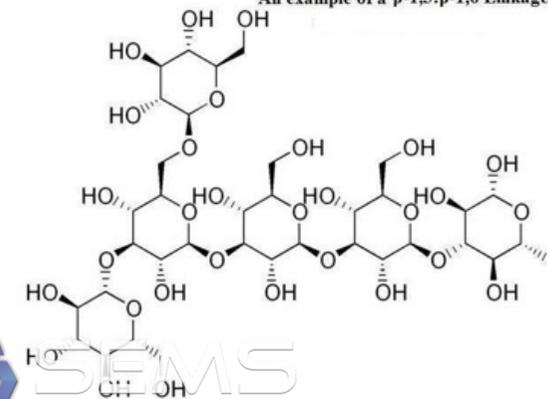
An example of a β -1,3 Linkage



An example of a β -1,6 Linkage



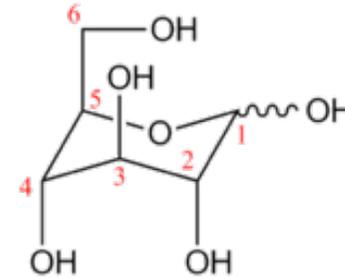
An example of a β -1,3: β -1,6 Linkage



Fontes de Beta Glucanos?

Beta glucano da aveia variam quimicamente do Beta Glucano da *Saccharomyces cerevisiae*

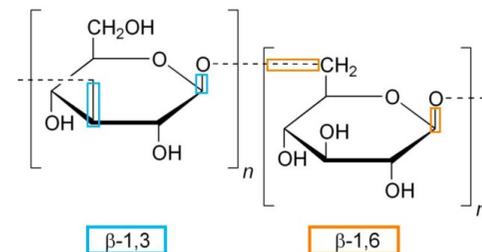
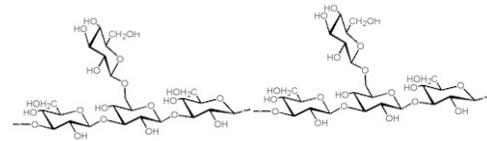
- Fonte
- Aveia
- Propriedade de sequestramento de lipídeos da Dieta. Pouquíssima ação imunomoduladora
- *Saccharomyces cerevisiae*
- Propriedade imunomoduladora dependendo do processo de obtenção pode ser mais ou menos ativos



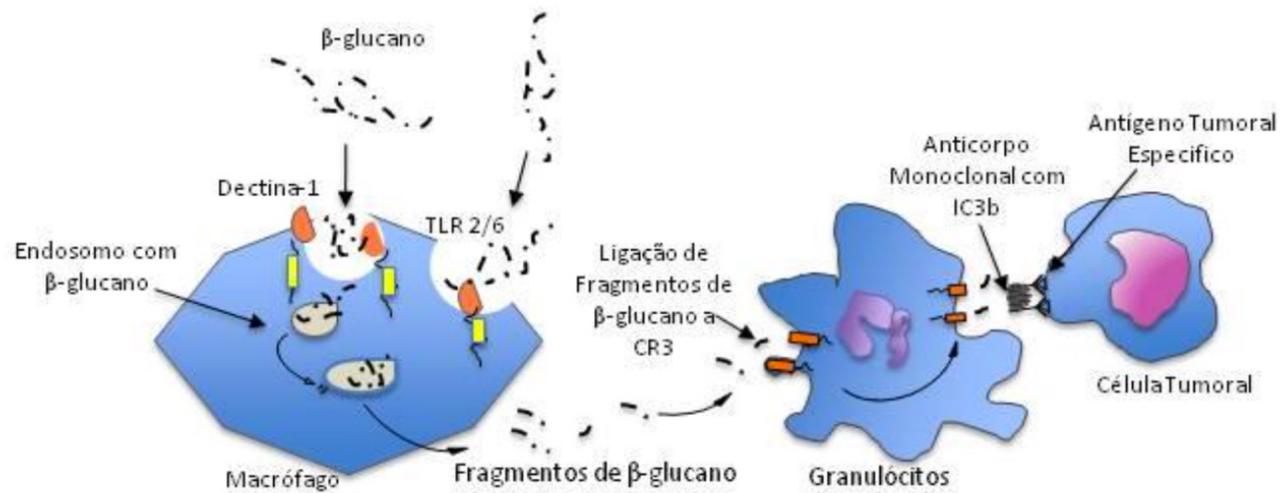
Propriedade dos β -glucanos

Imunomodulação

- Estas propriedades dependem principalmente da estrutura química primária dos β -glucanos.
- A celulose, por exemplo, um glucano ligado a (1,4) - β , não exibe efeitos imunomodulatórios.
- Em contraste, os β -glucanos derivados de fungos e leveduras, que consistem de um esqueleto ligado a (1,3) - β com um pequeno número de cadeias laterais ligadas a (1,6) - β , são essencialmente conhecidos pela sua modulação imunológica.



Beta Glucano mecanismo



Efeito do Beta Glucan nas contagens de glóbulos brancos e níveis séricos de IL-4 e IL-12 em mulheres com câncer de mama submetidas à quimioterapia.

A. Ostadrahimi. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 15, 2014*

O objetivo deste estudo foi determinar o efeito do betaglucano na contagem de leucócitos e níveis séricos de IL-4 e IL-12 em mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico.

Materiais e Métodos: Este ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo foi realizado em 30 mulheres com carcinoma de mama com idades entre 28-65 anos.

Os pacientes do grupo de intervenção receberam duas cápsulas de 10 mg de solúvel 1-3, 1-6, D-beta glucana diariamente e o grupo controle recebeu placebo durante 21 dias, o intervalo entre dois ciclos de quimioterapia.

Em ambos os grupos, a contagem de glóbulos brancos diminuíram após 21 dias da intervenção, no entanto, no grupo beta glucano, globulos brancos diminuiu menos significativamente do que o grupo placebo.

AVALIAÇÃO DO CONTEÚDO DE MUCINAS NEUTRAS NA MUCOSA CÓLICA SEM TRÂNSITO FECAL EM MODELO EXPERIMENTAL DE COLITE DE EXCLUSÃO

Pastro, V.R, MD, Martinez, C.A.R. MD, PhD

- Doze ratos Wistar machos foram divididos em quatro grupos compostos por seis animais segundo o sacrifício ter sido realizado em duas e quatro semanas após a intervenção do cólon excluído à Biovit Bioglucan (Grupo Experimental) ou Soro Fisiológico (Grupos Controle)
- Para a comparação entre o conteúdo tecidual de mucinas neutras nos segmentos expostos ao soro fisiológico e à solução de β -Glucano utilizou-se o teste t de Student pareado.
- A intervenção de enemas com Biovit aumentou significativamente o conteúdo de mucinas neutras da mucosa cólica desprovida de trânsito fecal, principalmente após quatro semanas.

Pastro, V.R, Martinez, C.A.R. MD, PhD

Biovit Biolucan[®] Imunomodulador



Diferencial e Exclusividade

Processo exclusivo da SEMS
Biofarmaceutica.

Formulação exclusiva garante alta
biodisponibilidade e alta absorção na
administração oral.



Toxicidade em Leucemia Promielocítica aguda

AValiação DA ATividade CITOTóXICA DA SUSPENSÃO DE BETA-GLUCANOS EM EXTRATO AQUOSO DE CAMELIA SINENSIS EM LINHAGEM CELULAR DE LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA

¹Naiara Bueno Pinheiro, ²Profa. Dra. Manoela Marques Ortega
¹Acadêmica de Biomedicina da Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP
²Docente do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, SP



ENSINANDO PARA A PAZ.
FORMANDO PROFISIONAIS DO BEM.

Introdução

A leucemia promielocítica aguda (LPA) representa 10-15% das leucemias mielóides agudas, caracterizada pela translocação t(15q17);(22q21) em 90% dos pacientes¹, resultando na síntese de uma oncoproteína quimérica *PML/RARA*, responsável pela inibição da diferenciação celular da linhagem mielocítica² (Fig. 1). Beta-glucanos (β -GLU) são polissacarídeos naturais constituídos de monômeros D-glicose com uma ligação beta-glicosídica encontrados nas paredes celulares de fungos, bactérias, algas, plantas e leveduras, capazes de melhorar o sistema imunológico e têm sido utilizados para o tratamento de síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), níveis altos de colesterol, diabetes e, recentemente, neoplasias³. Há poucos estudos sobre o efeito de β -GLU em linhagens celulares de leucemia.

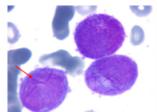



Fig.1. Esmrega sanguínea de um paciente com LPA indicando células promielocíticas com bastonetes de Auer (→). Fonte: KOTOWSKI, ALINÉ et al., 2016.
 Fig.2. BiovitBioglucon constituído de β -GLU (β -1,3-1,6 DGlucano) e camélia sinensis. Fonte: Disponível em: <http://www.semsfarmaceutica.com.br/descricao-do-produto/>

Resultados e Discussão

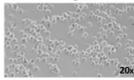
Foi observado o efeito citotóxico do BiovitBioglucon pelo MTT, sendo o IC50 390,62 μ g/mL por 72h (Fig. 3). A referida concentração foi utilizada para o outro método proposto. O ensaio de proliferação celular evidenciou efeito antiproliferativo do BiovitBioglucon na linhagem HL60 (Figs. 4 e 5).



Concentração (μ g/mL)	24 h	48 h	72 h
Controle	100	100	100
97,6	~95	~90	~85
195,2	~90	~85	~80
390,6	~85	~80	~75
781,2	~80	~75	~70
1562,5	~75	~70	~65
3125	~70	~65	~60
6250	~65	~60	~55
12500	~60	~55	~50
25000	~55	~50	~45
50000	~50	~45	~40

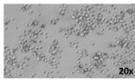
Fig. 3. Avaliação citotóxica do BiovitBioglucon, pelo método MTT, em diferentes concentrações e tempos na linhagem HL60.

0 μ g/mL



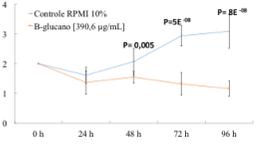
20x

390,6 μ g/mL



20x

Fig. 4. Morfologia celular da linhagem HL60 antes e após tratamento com BiovitBioglucon.



Tempo (h)	Controle RPMI 10%	β -glucano [390,6 μ g/mL]
0 h	100	100
24 h	~100	~80 (P=0,005)
48 h	~100	~60 (P=0,005)
72 h	~100	~40 (P=0,005)
96 h	~100	~20 (P=0,005)

Fig. 5. Avaliação do método de proliferação celular, com o IC estipulado pelo método MTT, com a linhagem de HL60.

Objetivos

Avaiar o efeito citotóxico e antiproliferativo do BiovitBioglucon (SEMS farmacêutica, Lindóia, São Paulo) constituído de β -GLU (β -1,3-1,6 DGlucano) (Fig. 2), na linhagem celular de LPA, HL60.

Materiais e Métodos

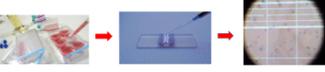
⇒ Ensaio MTT:



ANEL DE TETRAZÓLIO → CRISTAIS DE FORMAZAN

Aumento da quantidade de células resulta no aumento da cor púrpura

⇒ Método de proliferação celular:



Conclusão

BiovitBioglucon apresentou efeito citotóxico e antiproliferativo na linhagem celular HL60. A combinação de β -1,3-1,6 (DGlucanos) e flavonóides originados da *Camelia sinensis*, pode ter colaborado para os efeitos observados.

Referências

1. ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. Tratado de hematologia. São Paulo: Atheneu, 2013.
2. SANZ, Miguel A. et al. Acute promyelocytic leukemia. In: Therapy results and prognostic factors, vol. 7, n. 44, p. 7-13, 1998.
3. Disponível em <http://www.semsfarmaceutica.com.br/207-2/>. Acesso: 18.10.17

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA E CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DA SUSPENSÃO DE BETA-GLUCANOS EM EXTRATO AQUOSO DE *CAMELIA SINENSIS*.



Souza, V.B.¹; Pereira C.C.S.²; Rosa P.C.P.³; Silva, S.E.M.⁴

¹Faculdade de Ciências Médicas, Depto de Farmacologia, UNICAMP, 13083-970, Campinas, SP, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Biociências e Tecnologia de Produtos Biotivos, Instituto de Biologia, UNICAMP, 13083-862, Campinas, SP, Brasil.

³Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas, 13083-859, Campinas, SP, Brasil.

⁴SEMS Biofarmacêutica, Pesquisa e Desenvolvimento, Rua 31 de março, 961 Galeria Jardim Lindóia, Sala 29, Lindóia, SP 13950-000.

contato@semsfarmaceutica.com.br

INTRODUÇÃO

ssuem atividades biológicas como: flamatória e ativadora do sistema >vido a essas propriedades β-glucanos tem sido usados em dutos como medicamentos, sméticos. Porém a bioatividade da cano é dependente do processo na ida. **Biovit Bioglucan®** é uma β-glucanos de *Saccharomyces* dos a partir de processo clusivo da SEMS Biofarmacêutica. n® tem sido usado como um te terapêutico no tratamento do io.

OBJETIVOS

itro da atividade antioxidante, oxididade do **Biovit Bioglucan®** e i: componentes majoritários por

IDOS E DISCUSSÃO

Biovit Bioglucan®

-Liofilização

insão
ada

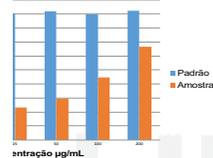
saio MTT

Análise espectrômetro de massas

na das etapas de análise realizadas

vidade antioxidante DPPH¹

vidade Antioxidante



ara avaliação da porcentagem de nte do extrato liofilizado de aração com o padrão quercetina ntrações: 6,25; 12,5; 25,0; 50,0;

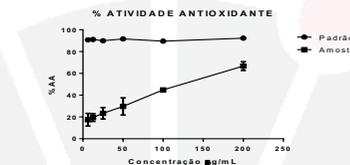


Figura 3 : Gráfico final da linearidade referente à atividade antioxidante do extrato liofilizado de **BIOVIT**, comparado com o padrão quercetina em suas diferentes concentrações: 6,25; 12,5; 25,0; 50,0; 100,0 e 200 µg/mL.

Resultado: EC₅₀112,1 µg/mL para o produto liofilizado.

Ensaio de citotoxicidade MTT²

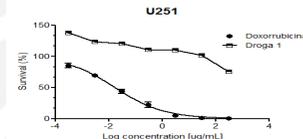
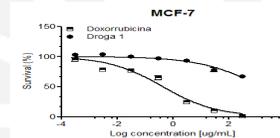


Figura 4: Gráficos para avaliação do efeito do extrato sobre duas linhagens celulares: U251 (glioblastoma humano) e MCF-7.

Desta maneira, temos que o produto possui relativa atividade antioxidante e potencial citotóxico baixo para as linhagens MACL-1 e MCF-7 em relação ao controle Doxorubicina e uma atividade não foi citotóxica para a HaCat e U251.

Análise espectrômetro de massas

A suspensão liofilizada de **Biovit Bioglucan®** foi analisada em equipamento Cromatógrafo UPLC Acquity acoplado com um espectrômetro de massas TQD Acquity (Micromass-Waters Manchester, England), com fonte de ionização por eletrospray (ESI). Foi realizado o fingerprint da amostra em modo positivo e negativo.

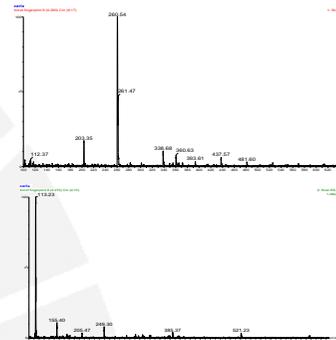


Figura 5: Espectros de fingerprint em modo positivo e negativo respectivamente da solução liofilizada de **Biovit Bioglucan®**.

Na análise por espectrometria de massas foi observado, em modo positivo, o ion com *m/z* 260 de forma majoritária. No modo negativo, o principal ion observado foi com *m/z* 113. Através dos cromatogramas foram observados picos com razão massa/carga já conhecidos e estabelecidos em literatura para substâncias normalmente presentes no referido extrato: *m/z* 195 (cafeína), *m/z* 441(epicatequina galato), *m/z* 341 (cafeoilglicose).

CONCLUSÃO

Biovit Bioglucan® apresentou moderada atividade anti-oxidante, e não apresentou atividade citotóxica relevante, frente as células tumorais humanas MCF-7, MACL-1, U251 e não tumoral HaCat. Esses dados corroboram com a propriedade imuno ativadora do **Biovit Bioglucan®**.

REFERÊNCIAS

- MENSOR, L.L.; MENEZES, F.S.; LEITÃO, G.G.; REIS, A.S.; SANTOS, T.C.; COUBE, C.S.; LEITÃO, S.G. Screening of Brazilian Plant Extracts for Antioxidant Activity by the Use of DPPH Free Radical Method. *Phytotherapy Research*, Res. 15, 127-130, 2001.
- MOSSMANN, T., Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods* 65, 55-63, 1983.

AGRADECIMENTOS

SEMS Biofarmacêutica, Pesquisa e Desenvolvimento, FAEPEX, UNICAMP.



www.semsfarmaceutica.com.br

BIOVIT BIOGLUCAN®

Alta biodisponibilidade
promovendo uma precisa
modulação da resposta imune



Sistema imune

- Biovit Bioglucan® pode modular secreção de
 - citocinas pelas células do sistema imunológico
 - Modulação da secreção de TNF- α e IL-1- β
 - Pode promover secreção de anion superóxido e de peróxido de hidrogênio por neutrófilos e macrófagos e aumento da atividade das células natural killer, que contribuem para os efeitos germicidas e anti-carcinogênicos deste composto
- Modulação do sistema imune contribui significativamente com terapias no caso de câncer e inflamação crônica



A β -glucana dietética regula os níveis de fatores inflamatórios, citocinas inflamatórias e imunoglobulinas em camundongos knockout para interleucina-10

- Uso de alguns beta Beta glucanos 1-3, 1-6 modula o sistema imune
 - MHCII
 - Promovendo redução dos sinais inflamtorios por liberaçãod e citocinas específicas

Contribui no ganho de massa magra!



Obrigado

 @Samuelebersilva

 @samsilva_nolimit

 Sam Silva, PhD

www.semsbiofarma.com

