

Dr Javier Morán

Catedrático de Innovación Alimentaria, Director del Instituto Universitario de Innovación Alimentaria en la UCAM-Universidad Católica de Murcia



Cómo la membrana de cáscara de huevo estimula la inmunidad

La membrana de cáscara de huevo es un suplemento dietético novedoso que se ha demostrado clínicamente alivia el dolor y la rigidez en las articulaciones, estando su mecanismo de acción basado en la reducción de citoquinas pro-inflamatorias.

Recientemente, ha habido un creciente interés en el uso de biomarcadores en ensayos clínicos de osteoartritis en medicina humana. Los biomarcadores se pueden usar como una herramienta de diagnóstico para la identificación de una enfermedad, un indicador de la progresión de la enfermedad o el monitoreo de la respuesta clínica a una intervención. Estudios previos han demostrado que la osteoartritis puede alterar el perfil de citocinas en suero en humanos. Estas alteraciones pueden utilizarse como biomarcadores de la progresión de la enfermedad. En particular, las con-

centraciones séricas de IL-2 e IL-6 se elevaron significativamente en pacientes con osteoartritis. Sin embargo, no está claro si los biomarcadores de citocinas están relacionados con la enfermedad de osteoartritis, versus el dolor asociado con la misma.

IL-2, IL-6 e IL-8 son citocinas que participan en la respuesta inflamatoria. Varios estudios han demostrado que la IL-2 sérica es significativamente mayor en pacientes humanos con osteoartritis en comparación con los controles sanos. Los niveles sinoviales de ciertas citocinas, como la IL-6, se

» **MUCHOS DE LOS
PÉPTIDOS Y PROTEÍNAS
ASOCIADOS CON LAS
MEMBRANAS DE
CÁSCARA DE HUEVO
TIENEN PROPIEDADES
ANTIMICROBIANAS,
INMUNOMODULADORAS
Y ADYUVANTES.**

han asociado con efectos catabólicos en el cartílago debido a la regulación positiva de las metaloproteinasas de la matriz. Se cree que la disminución de estas citocinas inflamatorias (IL-6) y citocinas inmunorreguladoras (como IL-2) podría disminuir la destrucción del cartílago y, por lo tanto, la progresión de la osteoartritis.

Las membranas de cáscara de huevo contienen una variedad de proteínas y péptidos que ayudan en el desarrollo del embrión y le brindan protección. Muchos de los péptidos y proteínas asociados con las membranas de cáscara de huevo tienen propiedades antimicrobianas, inmunomoduladoras y adyuvantes y se presume que los subproductos de la membrana del huevo, proporcionados como suplementos nutricionales, pueden mejorar la inmunidad.

**LA ESTRUCTURA DE
LA MEMBRANA DE
CÁSCARA DE HUEVO**

El objetivo de varios estudios fue caracterizar las membranas de cáscara de huevo y estudiar sus propiedades. Las partículas de membranas de cáscara de huevo procesadas retienen una estructura fibrosa similar a la observada en la membrana nativa, y contienen componentes de colágeno y carbohidratos como ácido hialurónico y glucosaminoglicanos sulfatados, así como N-glucanos, principalmente

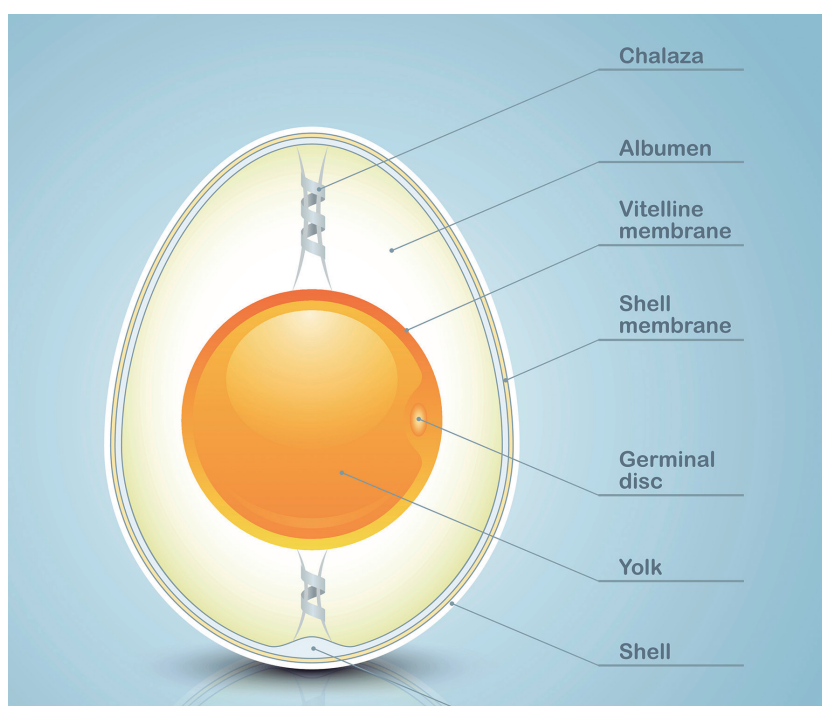
con estructuras sin carga que tienen propiedades de inmunomodulación en monocitos y células similares a macrófagos. Se han encontrado más de 300 proteínas en las membranas de cáscara de huevo y las abundantes son lisozima, ovotransferrina, ovocleidina, clusterina, ovoqueratina, ovodefensina y muchas más. Estas proteínas no solo son de naturaleza antimicrobiana, sino también muchas juegan un papel vital en los procesos metabólicos y de desarrollo.

Un estudio en pollos tratados con membranas de cáscara de huevo demostró que el porcentaje de leucocitos y linfocitos aumentó mientras que el porcentaje de monocitos disminuyó. Los niveles de IgM e IgG (Y) se elevaron y los niveles de corticosterona se redujeron. Estos resultados sugieren que los suplementos de membranas de cáscara de huevo pueden mejorar las variables de inmunidad sin ningún efecto perjudicial sobre otros parámetros fisiológicos. En condiciones inflamatorias inducidas por lipopolisacárido, las membranas de cáscara de huevo redujeron la actividad del factor de transcripción factor nuclear-KB. La expresión de los receptores reguladores inmunes toll-like receptor 4 e ICAM-1,

así como la glucoproteína CD44 de la superficie celular, todos importantes durante la respuesta a la inflamación, fueron regulados negativamente por estas fracciones. Las membranas de cáscara de huevo redujeron la inflamación al aumentar la secreción de la citocina antiinflamatoria IL-10 y reducir las secreciones de las citocinas proinflamatorias IL-1B e IL-6.

**¿CUÁLES DE SUS
PROTEÍNAS INFLUYEN EN
EL SISTEMA INMUNE?**

La defensa inmune innata está formada por proteínas con actividades antimicrobianas e inmunomoduladoras y garantiza la protección contra los patógenos. El objetivo de un estudio fue identificar las proteínas de la membrana de la cáscara de huevo de pollo que juegan un papel en los mecanismos de defensa inmune innatos. La ESM-Ovocalyxin-36 (OCX-36) es una proteína de reconocimiento de patrones que tiene actividad antimicrobiana contra *S. aureus* y se une al lipopolisacárido de *E. coli* y al ácido lipoteicoico de *S. aureus*. También se encontró que OCX-36 tiene propiedades anti-endotoxinas y es un inmunoestimulador de macrófagos para producir NO y TNF- α .



Un nuevo estudio demostró cambios en las citocinas plasmáticas y los niveles (desde el inicio después de 7 días de suplementación oral con membrana de cáscara de huevo a baja dosis) fueron estadísticamente significativos en el día 8 para IL-2, TIMP-1 y VEGF, en el día 21 para IL-10, y en el día 35 para MCP-1, MCP-3 y TIMP-1, y a dosis altas fueron estadísticamente significativos en el día 8 para VEGF, en el día 21 para MIP-1 β , MIP-2 y VEGF, y en el día 35 para MCP-3, MIP-1 β , MIP-2 y VEGF.

INHIBICIÓN DE LA (IL)-6

Un estudio in vitro con membrana interna de cáscara de huevo ha demostrado que inhibe la secreción pro-inflamatoria de citocinas IL-8, mientras que in vivo (en ratones con colitis inducida) reduce la secreción de interleucina (IL)-6. Otro estudio en animales con membrana interna de cáscara de huevo sobre la enfermedad inflamatoria intestinal mostró actividad de modulación inflamatoria, demostrada al reducir la secreción de NO, IL-6 y TNF- α .

Otra investigación examinó los efectos de la membrana interna de cáscara de huevo sobre interleucina (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-10, interferón- γ (IFN- γ) y producción de citocinas TNF- α por cultivos de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de 4 días

» LA EVIDENCIA DEMUESTRA QUE LA MEMBRANA INTERNA DE CÁSCARA DE HUEVO PODRÍA REDUCIR LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE IL-6.

expuestos a diluciones en serie de un extracto acuoso de membrana interna de cáscara de huevo sometido a digestión in vitro.

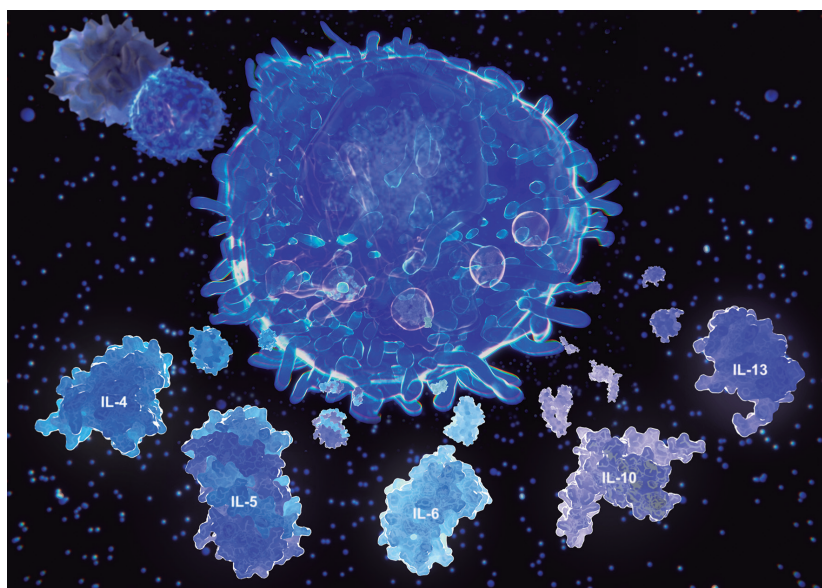
Los efectos sobre la producción de citocinas también se evaluaron en presencia de fitohemaglutinina (PHA) y mitógeno de hierba carmín (PWM), donde la exposición a membrana interna de cáscara de huevo resultó en niveles reducidos de proliferación y efectos estadísticamente significativos en IL-6, IL-10, IFN- γ , y la producción de citocinas TNF- α . La membrana interna de cáscara de huevo redujo los niveles de IL-6, IL-10, IFN- γ y TNF- α en cultivos expuestos a PHA. En cultivos que contienen PWM, NEM-AQ redujo la producción de IL-10 y a la dosis más alta probada aumentó IL-6 y disminuyó los niveles de citocinas TNF- α .

En resumen, la evidencia publicada hasta ahora demuestra que la membrana interna de cáscara de huevo podría ser capaz de aumentar la inmunidad específicamente reduciendo las concentraciones plasmáticas de IL-6.

REFERENCIAS

- Benson KF, Ruff KJ, Jensen GS. Effects of natural eggshell membrane (NEM) on cytokine production in cultures of peripheral blood mononuclear cells: increased suppression of tumor necrosis factor- α levels after in vitro digestion. *J Med Food*. 2012 Apr;15(4):3.
- Cristianne Martins Monteiro Cordeiro. Eggshell Membrane Proteins provide Innate Immune Protection. University of Ottawa. Ottawa, Canada, 2015.
- Jia H, Hanate M, Aw W, Itoh H, Saito K, Kobayashi S, Hachimura S, Fukuda S, Tomita M, Hasebe Y, Kato H. Eggshell membrane powder ameliorates intestinal inflammation by facilitating the restitution of epithelial injury and alleviating microbial dysbiosis. *Sci Rep*. 2017 Mar 8;7:43993.
- Lee MC, Huang YC. Soluble eggshell membrane protein-loaded chitosan/fucoidan nanoparticles for treatment of defective intestinal epithelial cells. *Int J Biol Macromol*. 2019 Jun 15;131:949-958.
- Makkar S, Rath NC, Packialakshmi B, Huff WE, Huff GR. Nutritional effects of egg shell membrane supplements on chicken performance and immunity. *Poult Sci*. 2015 Jun;94(6):1184-9.
- Muller C, Enomoto M, Buono A, Steiner JM, Lascelles BDX. Placebo-controlled pilot study of the effects of an eggshell membrane-based supplement on mobility and serum biomarkers in dogs with osteoarthritis. *The Veterinary Journal* 2019 253: 105379.
- Ruff KJ, DeVore DP. Reduction of pro-inflammatory cytokines in rats following 7-day oral supplementation with a proprietary eggshell membrane-derived product. *Modern Research in Inflammation* 2014 3(1):19-25.
- Sarbjeet K Makkar. Proteomic Characterization of Eggshell Membranes and Their Effect on Poultry Physiology and Immunity. University of Arkansas, May 2016.
- Shi Y, Rupa P, Jiang B, Mine Y. Hydrolysate from Eggshell Membrane Ameliorates Intestinal Inflammation in Mice. *Int J Mol Sci* 2014, 15, 22728-22742.
- Vuong TT, Rønning SB, Suso HP, Schmidt R, Prydz K, Lundström M, Moen A, Pedersen ME. The extracellular matrix of eggshell displays anti-inflammatory activities through NF- κ B in LPS-triggered human immune cells. *J Inflamm Res*. 2017 Jul 4;10:83-96.

Nota: este artículo del Instituto Universitario de Innovación Alimentaria de la UCAME está dirigida a profesionales y refleja la evidencia publicada hasta el momento. El informe cumple lo establecido por la Agencia Española Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en su comunicación de 26 marzo de 2020 en el sentido que "los complementos alimenticios son alimentos cuyo fin es complementar la dieta normal, a los que no se pueden atribuir propiedades de prevenir, tratar o curar una enfermedad humana, ni referirse en absoluto a dichas propiedades".



Membrana de cáscara de huevo soluble: potente antiinflamatorio



Varios estudios de investigación realizados en España, Europa, Japón y Estados Unidos han evidenciado que la membrana interna de la cáscara de huevo es la única matriz natural que contiene por ella misma componentes como colágeno, sulfato de condroitina, ácido hialurónico, glucosamina y más de 500 aminoácidos. “Parte de los componentes actúan a nivel articular, protegiendo y nutriendo el cartílago, por eso la aplicación más clara es la de condroprotector (regenerador articular) y resulta muy recomendado para las personas que sufren de enfermedades articulares como artrosis, artritis u osteoartritis. Esto se debe a que las células del cartílago, llamadas condroцитos, necesitan de esos componentes para estar sanos, ya que las articulaciones, tendones y ligamentos se sostienen y necesitan de esas proteínas estructurales”, explican desde el departamento comercial de Innain. Este laboratorio, perteneciente a Torolis y cuyo distribuidor en España es Solchen Nature, patentó en 2018 la membrana de huevo soluble no hidrolizada. Un ingrediente totalmente natural con beneficios sobre la salud articular y la belleza, de sabor neutro, inoloro e

inoloro, compatible con otros ingredientes como vitaminas, minerales y fermentos, y con procesos de fabricación como la fermentación, acidificación, pasteurización o el tratamiento UHT térmico.

www.innain.com

Bloquear la Interleucina-6 en pacientes graves de COVID-19

Reforzar el sistema inmunitario es una buena medida preventiva ante un virus como el SARS-CoV-2. Según explica Ignacio J. Molina Pineda de las Infantas, catedrático de Inmunología en el Centro de Investigación Biomédica de la Universidad de Granada, en un artículo publicado en el portal divulgativo The Conversation, “para conseguir la eliminación del virus es necesario montar una respuesta inmunitaria poderosa y bien coordinada, típica de los individuos jóvenes y sin problemas de inmunodepresión”. En su argumentario, el experto hace referencia a un estudio realizado en una paciente que evolucionó positivamente y a quien se analizó diariamente. En su caso, a los 7 días tras el inicio de los síntomas se comenzaron a detectar en sangre tres tipos de células para hacer frente al virus: células T colaboradoras foliculares, especializadas en cooperar con los linfocitos B para la producción de anticuerpos; células productoras de anticuerpos; y células T citotóxicas.

Estas dos últimas poblaciones alcanzaron un pico los días 8 y 9 tras el inicio de los síntomas, justo antes de que se produjera el alta hospitalaria en el día 10. Tres semanas después de la infección, ya habían retornado a niveles basales. Y en ningún momento se detectaron niveles alterados de citocinas proinflamatorias. Sin embargo, en el caso de los pacientes más graves, a la disminución de linfocitos, se le suma la secreción de citocinas proinflamatorias, en especial la Interleucina-6 (IL-6), es muy elevada. Esta hiperproducción de citocinas proinflamatorias causan daño en los tejidos, desencadenando patologías muy graves. De hecho, los investigadores sospechan que fue el mecanismo por el que más de cincuenta millones de personas murieron en 1917-18 durante la pandemia de la gripe española, que provocaba necrosis (muerte celular) pulmonar.

Desde que avanzara el coronavirus, se han llevado varios ensayos en los que se han analizado los efectos de bloquear la IL-6 en la recuperación de la enfermedad. En el Hospital Ramón y Cajal la investigación se ha centrado en los pacientes graves en UCI infectados, a aquellos que superaban una concentración de IL-6 superior 40 pg/ml se les administraron anticuerpos monoclonales de la citocina (Tocilizumab), “con buenos resultados”. Lo mismo se ha hecho en el Gregorio Marañón, en el que se exploró el efecto positivo de bloquear el receptor de la IL-6 con el fármaco Sarilumab (utilizado para tratar la artritis) en la recuperación de estos pacientes. “El tratamiento del COVID-19 está basado en muy escasa evidencia científica sólida en la actualidad por lo que este tipo de estudios son primordiales tanto ahora como para el futuro”, destacaban desde el centro.

» **EN LOS PACIENTES MÁS GRAVES SE HA DETECTADO UNA HIPERPRODUCCIÓN DE CITOCINAS PROINFLAMATORIAS, EN ESPECIAL LA IL-6, ES MUY ELEVADA.**

