

- Apoya la regeneración celular.
- Refuerza la barrera intestinal.
- Mejora la respuesta inmunitaria.

## EL PAPEL DE LOS NUCLEÓTIDOS EN LOS SISTEMAS GASTROINTESTINAL E INMUNITARIO

Los nucleótidos son estructuras moleculares que desempeñan funciones clave en casi todos los procesos bioquímicos. Pueden encontrarse en forma libre o bien formando parte de los ácidos nucleicos ADN y ARN.

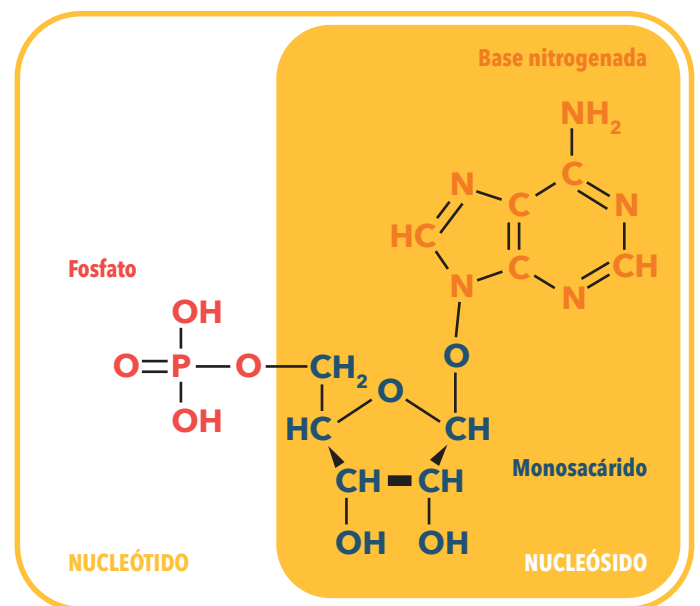
Los nucleótidos están formados por tres elementos: una base nitrogenada (purina o pirimidina), una pentosa (monosacárido sencillo de cinco átomos de carbono) y una molécula de ácido fosfórico. Cuando la estructura la conforman sólo la base nitrogenada y el azúcar, se denomina *nucleósido*.

Nuestro organismo puede sintetizar los nucleótidos, por lo que no se consideran sustancias esenciales como las vitaminas, algunos aminoácidos y algunos ácidos grasos, si bien algunos autores los consideran elementos semi-esenciales.

La dieta supone el principal aporte de los mismos, ya que se encuentran en las nucleoproteínas (proteínas ligadas a ácidos nucleicos), presentes de forma natural en todos los alimentos, tanto de origen animal como vegetal.

La concentración de ácidos nucleicos, ADN y ARN, de los que se obtienen los nucleótidos de la dieta depende de la densidad celular. En general, la carne, el pescado, las semillas y las levaduras tienen mayor contenido de nucleótidos que la leche, los huevos y las frutas.

A pesar de que la dieta representa el aporte mayoritario de nucleótidos, en algunas ocasiones este aporte puede ser insuficiente para tejidos que tienen una elevada tasa de crecimiento, como son el intestino y el sistema inmunitario por lo que, al no poder satisfacer sus necesidades mediante la síntesis de *novo*, en algunas ocasiones se necesita un aporte exógeno en forma de suplemento esencial para sostener el crecimiento y mantener la función celular en estos tejidos.



### Absorción

La mayor parte de la absorción tiene lugar en las regiones superiores del intestino delgado, que utiliza preferentemente *vías de recuperación* a partir de los productos intermedios de la degradación de los nucleótidos.

Inicialmente, los ácidos nucleicos y las nucleoproteínas presentes en los alimentos de la dieta son digeridos en el tracto intestinal por acción de las endonucleasas y las fosfodiesterasas, enzimas hidrolíticas que facilitan la liberación de los nucleótidos.

Posteriormente, los nucleótidos se hidrolizan en la luz del intestino delgado a nucleósidos. Si bien los nucleósidos son la forma de absorción preferida por los enterocitos, estos pueden degradarse a sus estructuras más elementales, las bases nitrogenadas, por acción de las fosforilasas. La mayoría de los nucleósidos absorbidos se degradan extensamente y sus productos finales se excretan con la orina. Sin embargo, aproximada-

INFORMACIÓN DE USO EXCLUSIVAMENTE PARA EL PROFESIONAL Ver.: 1-17092020

**MUY IMPORTANTE:** Para utilizar la marca comercial y / o el logotipo del ingrediente, **es obligatorio firmar un acuerdo de co-branding**, así como enviar el diseño del envase y el material de marketing para ser aprobado por el propietario de la marca. El uso indebido o no autorizado de la marca o el incumplimiento del contrato llevará a cabo las acciones legales correspondientes.

acumulación intraluminal de leucocitos. La reducción en la concentración de hipoxantina y leucocitos son acciones muy importantes, ya que se ha propuesto que ambos dan como resultado la formación de radicales libres de oxígeno durante la isquemia, mientras que los niveles de nitritos son indicativos de inflamación.

En un estudio clínico llevado a cabo durante 28 días en treinta y siete personas diagnosticadas de intestino irritable que presentaban diferente gravedad de la sintomatología: dolor abdominal, diarrea, urgencia de defecar, sensación de evacuación incompleta después de una evacuación intestinal, distensión abdominal, flatulencia y estreñimiento, se observó que la ingesta 500 mg de nucleótidos tres veces al día produjo una mejoría de alguno de los síntomas como la sensación de evacuación incompleta y dolor abdominal.

### ***Influencia sobre la microbiota intestinal***

Los nucleótidos también modulan el crecimiento de la microbiota intestinal. En cultivos de probióticos *in vitro*, La adición de nucleótidos al medio de cultivo produjo un aumento del crecimiento de bifidobacterias, un grupo de bacterias lácticas fermentativas que son beneficiosas para el intestino porque lo protegen contra la infección por organismos enteropatógenos.

Una comparación de fórmulas para lactantes con y sin nucleótidos mostró que el grupo de bebés que consumió la fórmula con nucleótidos tenía una proporción más baja del grupo Bacteroides-Porphyromonas-Prevotella (BPP) respecto a las especies de *Bifidobacterium*. Esta modulación de la microbiota se atribuyó específicamente a la presencia de los nucleótidos en la fórmula para lactantes.

Otro estudio encontró una mayor proporción de bifidobacterias que de enterobacterias en las heces de los bebés alimentados con leche materna humana o con fórmula suplementada con nucleótidos, lo contrario observado en bebés alimentados con fórmulas comerciales sin suplementar con nucleótidos.

### **Inmunidad**

#### ***Inmunidad innata y adaptativa específica***

La experimentación *in vitro* y en modelos animales indica que los nucleótidos están cogiendo cada vez más peso en el campo de la inmunología.

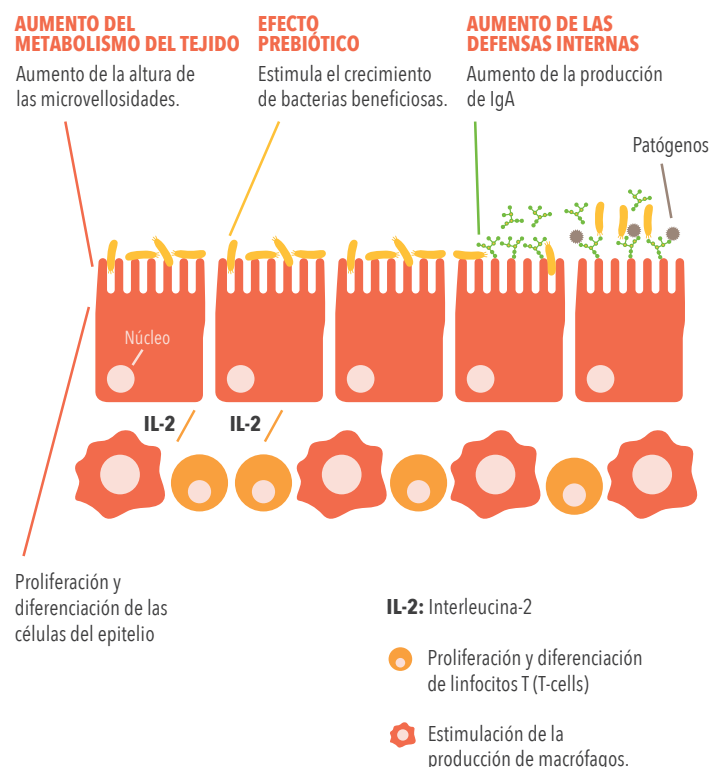
Los nucleótidos mejoran el efecto barrera de la mucosa intestinal produciendo la proliferación y diferenciación de las células del epitelio. Este

efecto repercute sobre la producción de macrófagos internos y la producción de inmunoglobulina A (IgA) específica de la mucosa intestinal.

Cuando las células del sistema inmunitario proliferan rápidamente como en condiciones de estrés celular causado por infecciones o inflamaciones, la síntesis de *novo* es insuficiente para satisfacer las necesidades de nucleótidos. Por consiguiente, dependen en gran medida del aporte exógeno mediante la dieta y la suplementación.

Los primeros estudios que utilizaron dietas libres de nucleótidos confirmaron su papel en la función inmunitaria. La ausencia de nucleótidos produjo una reducción significativa de la respuesta inmunitaria del huésped, incluida la reducción de la función de las células T y la estimulación de antígenos.

Los nucleótidos y nucleósidos estimulan la diferenciación y proliferación de linfocitos y, hasta cierto punto, las etapas de activación y función de los linfocitos también influyen en el metabolismo de los nucleótidos, ya que la síntesis de *novo* y el uso de las vías de recuperación aumentan en los linfocitos estimulados. Los nucleótidos de la dieta pueden favorecer el equilibrio de la diferenciación de linfocitos T a linfocitos T helper-2, que participan principalmente en la respuesta de los linfocitos B, mediante la activación y modulación de la interleucina 2 (IL-2).



INFORMACIÓN DE USO EXCLUSIVAMENTE PARA EL PROFESIONAL Ver.: 1-17092020

**MUY IMPORTANTE:** Para utilizar la marca comercial y / o el logotipo del ingrediente, **es obligatorio firmar un acuerdo de co-branding**, así como enviar el diseño del envase y el material de marketing para ser aprobado por el propietario de la marca. El uso indebido o no autorizado de la marca o el incumplimiento del contrato llevará a cabo las acciones legales correspondientes.

mente el 5% puede incorporarse formando de nuevo grupos de nucleótidos intracelulares en todo el cuerpo. Los nucleótidos que tienen como bases nitrogenadas la adenina y el uracilo son los nucleótidos que más se incorporan a nivel celular en comparación con otros nucleótidos.

### **Funciones de los nucleótidos**

Los nucleótidos cumplen funciones fisiológicas muy específicas en el cuerpo.

- Sirven como precursores de los ácidos nucleicos, ya que constituyen los monómeros a partir de los que se sintetizan las cadenas de ADN y ARN, que desempeñan funciones clave en el almacenamiento y transferencia de información genética, división celular y síntesis de proteínas.
- Estimulan la regeneración celular mediante la proliferación celular y la renovación del tejido, especialmente en los sistemas gastro-intestinal e inmunitario.
- Los nucleótidos y los nucleósidos, también cumplen diversas funciones en el metabolismo energético, la regulación enzimática y la transducción de señales y como componentes estructurales de las coenzimas.
- Apoyo del sistema inmunitario al incrementar la respuesta tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa.
- Los nucleótidos también sirven como mediadores fisiológicos en la regulación metabólica. Los nucleótidos cíclicos, como el adenosín monofosfato cíclico (cAMP) y el guanosín monofosfato cíclico (cGMP) actúan como segundos mensajeros en procesos fisiológicos claves de regulación hormonal.

## **ACCIONES FISIOLÓGICAS Y BENEFICIOS BIOLÓGICOS**

### **Sistema gastrointestinal**

#### **Crecimiento y desarrollo de los enterocitos**

Los nucleótidos procedentes de los alimentos proporcionan beneficios a los enterocitos durante los períodos normales de crecimiento y desarrollo caracterizados por una rápida proliferación celular y una alta demanda de síntesis de ADN y ARN.

Dada la escasa capacidad e ineficacia en la síntesis de bases nitrogenadas de *novo* por parte del intestino, en algunas ocasiones es necesario el aporte externo de nucleótidos para satisfacer los requisitos del tracto gastrointestinal.

Las reservas de nucleótidos intestinales son bajas en comparación con otros tejidos a pesar de que el intestino incorpora nucleótidos de la dieta en cantidades considerables. Del 25% al 50% de los nucleótidos de la dieta se localizan en el tracto gastrointestinal y sólo del 2% al 5% de los nucleótidos procedentes de los alimentos se incorporan a las reservas corporales para ser usados en la síntesis de ácidos nucleicos.

Se ha demostrado que la suplementación con nucleótidos en ratas destetadas acelera la maduración intestinal, mediante el aumento de la concentración de proteína en la mucosa intestinal, la concentración de ADN, la altura de las vellosidades y la actividad de los disacáridos, en comparación con las ratas destetadas alimentadas con la misma dieta pero carente de nucleótidos.

#### **Recuperación después de una lesión**

Después de una lesión o un periodo de desnutrición prolongado, el recambio de células intestinales aumenta durante la reparación gastrointestinal si se hace un aporte de nucleótidos.

En estudios en animales en los que se indujo una a lesión intestinal, mediante un injerto de intestino, la privación de nucleótidos y nucleósidos resultó en un crecimiento y desarrollo deficiente, distribución anormal de los nervios y degeneración de la capa muscular en comparación con ratas alimentadas con una mezcla de nucleótidos-nucleósidos. Los nucleótidos apoyaron el desarrollo de las vellosidades tanto del intestino nativo como del injerto.

Este dato sugiere que los nucleótidos influyen en el crecimiento, la protección y el mantenimiento del intestino en el trasplante de intestino delgado. Además, la ingesta de nucleótidos en la dieta promovió la recuperación acelerada de la mucosa intestinal de los animales que sufrieron la lesión, mostrando una mayor actividad de las enzimas del borde del cepillo de los enterocitos y los marcadores de crecimiento y diferenciación intestinal.

Los nucleótidos también confieren efectos protectores al lumen o luz intestinal. Las concentraciones fisiológicas de nucleótidos inducen un aumento de la irrigación del intestino mientras que disminuye la concentración de productos de la degradación de las bases nitrogenadas (hipoxantina), la producción de nitritos si hay un proceso isquémico y la

INFORMACIÓN DE USO EXCLUSIVAMENTE PARA EL PROFESIONAL Ver.: 1-17092020

**MUY IMPORTANTE:** Para utilizar la marca comercial y / o el logotipo del ingrediente, **es obligatorio firmar un acuerdo de co-branding**, así como enviar el diseño del envase y el material de marketing para ser aprobado por el propietario de la marca. El uso indebido o no autorizado de la marca o el incumplimiento del contrato llevará a cabo las acciones legales correspondientes.

En humanos, los estudios para evaluar los efectos de la suplementación con nucleótidos como nutrientes aislados se han limitado, en la mayoría de casos, al ámbito del ejercicio o la seguridad relacionada con los niveles de ácido úrico, metabolito producido por la degradación hepática de las bases nitrogenadas.

A nivel ergogénico se evaluó el efecto de una suplementación con nucleótidos purificados obtenidos de levadura de cerveza y administrados durante 60 días, sobre la concentración de inmunoglobulina A (IgA) y cortisol en la saliva después de un ejercicio de ciclo de alta intensidad a corto plazo y un ejercicio de ciclo de resistencia prolongado en hombres entrenados. Los niveles de IgA en la saliva fueron significativamente más elevados después del ejercicio en el grupo que recibió un suplemento de nucleótidos en comparación con el grupo control. Por su parte, los niveles de cortisol fueron significativamente más bajos después del ejercicio en los participantes que tomaron la suplementación con nucleótidos en comparación con el grupo control.

Este hallazgo indica que la suplementación continuada con nucleótidos puede contrarrestar la respuesta hormonal asociada con el estrés fisiológico, lo que repercute en una respuesta inmunitaria mejorada.

En base a los datos presentados, se puede concluir que los nucleótidos pueden desempeñar un papel importante en grupos especiales: como los niños (fórmulas infantiles), personas con requerimientos nutricionales especiales (fórmulas para adultos), personas con una inmunidad débil, como los ancianos y aquellas personas que presentan trastornos y patologías del sistema gastrointestinal.

## DOSIS Y SEGURIDAD

La dosis recomendada de Immunell™ es de 300 mg a 500 mg por día. El aporte de nucleótidos como suplemento ha demostrado ser seguro en personas sanas. Dosis de hasta 2 g de nucleótidos al día procedentes de levadura de cerveza han demostrado que los niveles de ácido úrico en plasma y orina se mantienen normales, por lo que esta sería la cantidad máxima recomendada cuando se administra como suplemento.

No se ha informado de que el uso de nucleótidos en fórmulas de continuación infantiles provoque un aumento de la intolerancia gastrointestinal, ni tampoco en productos de nutrición médica para adultos.



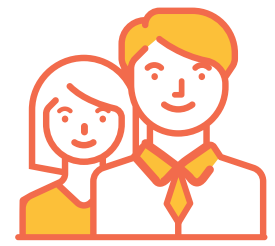
Atletas



Niños



Personas vulnerables



Personas activas

INFORMACIÓN DE USO EXCLUSIVAMENTE PARA EL PROFESIONAL Ver.: 1-17092020

**MUY IMPORTANTE:** Para utilizar la marca comercial y / o el logotipo del ingrediente, **es obligatorio firmar un acuerdo de co-branding**, así como enviar el diseño del envase y el material de marketing para ser aprobado por el propietario de la marca. El uso indebido o no autorizado de la marca o el incumplimiento del contrato llevará a cabo las acciones legales correspondientes.