



## Prefacio

Este folleto ha sido concebido como una pequeña guía para las terapias con REGENERESEN™ de acuerdo con el Prof. Dr. H. Dyckerhoff, el cual incluye la fórmula REGENERESEN RN 13™.

En los comienzos de los 50's, DYCKERHOFF adoptó el concepto de que los ácidos ribonucleicos (ARN) como catalistas de la biosíntesis de las proteínas debían tener una alta posibilidad de llenar un vacío en nuestros procedimientos terapéuticos, por lo que propuso usar los efectos del ARN en terapias humanas.

Para ese entonces ya enfatizaba **“Esta terapia solamente puede ser exitosa en desórdenes del metabolismo de las proteínas. El principio de acción de dicha terapia solamente puede ser la normalización de la síntesis de proteínas alterada”**. A fin de aplicar su investigación sobre fundamentos fisiológicos en la terapéutica, DYCKERHOFF aisló ARN del tejido de animales jóvenes y en estado fetal y los introdujo dentro de una terapia bajo el nombre de REGENERESEN.

El uso de REGENERESEN tiene gran valor terapéutico en todos los casos en los cuales los métodos previos de tratamiento han fracasado, debido a que el órgano o sistema de órganos relacionados han reducido su capacidad de generación o se han degenerado. A través de la aplicación de REGENERESEN del órgano específico, el sistema de regeneración en las células puede ser reactivado.

Desafortunadamente, DYCKERHOFF no vivió para ver que su concepto terapéutico había sido justificado y considerablemente mejorado a través de muchos años de aplicaciones prácticas exitosas, tanto por investigadores internacionales del sector bioquímico como del clínico. Un inmenso número de resultados ha mostrado que el ARN tiene muchas funciones adicionales tales como: es catalista en la replicación del ADN y la transcripción del ARN, es modulador de la respuesta inmune y muchos de los efectos del ARN son órgano-específicos, siguiendo la regla de que la especificidad del órgano precede a la especificidad de la especie.

Test farmacológicos y toxicológicos, así como experiencia clínica acumulada por décadas prueban la eficacia y lo **inocuo** del REGENERESEN. No muestran toxicidad crónica ni aguda. La afirmación “nil nocere” (llenar de conocimiento) ha sido alcanzada.

Colonia, Julio de 1995

Autores: S. Becker - G. Gerster - A. Korth - S. Schühlein

## Información general sobre REGENERESEN™

### RN 13 REGENERESEN™

#### Composición

Un vial de 10ml. contiene:

#### -componentes farmacéuticamente efectivos

Ribunocleinato de sodio de hígado, riñón, corazón, pared endotelial, corteza cerebral, placenta, ovario, testículo, corteza suprarrenal, pituitaria, bazo, tálamo e hipotálamo de bovino más levadura. 12.6 mg

#### -otros componentes

Agua, alanina, fenilalanina

#### Indicaciones

Síntomas geriátricos, involución endocrina debido a la edad, manifestaciones generales de deterioro por envejecimiento, incremento a la resistencia (estímulo y modulación de la defensa inmune), fatiga crónica, angina de pecho, apoplejía, arterosclerosis, esclerosis cerebral, climaterio, diabetes, impotencia, enfisema, glaucoma, infarto miocárdial (tratamiento subsiguiente), neurastenia, bajo rendimiento, soriasis, retinopatías, desregulaciones vegetativas, baja resistencia física, etc.

#### Contraindicaciones:

Gota manifiesta, fenilcetonuria

#### Efectos colaterales:

Reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir en muy raras ocasiones, tales como prurito o eritema. En tales casos la terapia puede discontinuarse a criterio del médico.

#### Interacciones:

Tetraciclinas, cloranfenicol, antibióticos aminoglicósidos y otros antibióticos cuyos mecanismos estén basados en la inhibición de la biosíntesis de las proteínas, pueden atenuar el efecto de RN 13 REGENERESEN.

#### Medidas de emergencia, síntomas y antídotos:

Ninguno

#### Propiedades toxicológicas:

Pruebas toxicológicas usando dosis inyectadas tanto intramusculares como intravenosas **NO** mostraron toxicidad aguda o crónica.

**Otras instrucciones:**

Solamente úsense soluciones claras.

**Estabilidad:**

Ninguna de las fórmulas de REGENERESEN™ deberá usarse después de la fecha de vencimiento.

**Sugerencias especiales de almacenamiento:**

Ninguna

**Presentación y tamaños de empaque:**

Vial ámbar estéril de 10cc

## **EFFECTOS DE LOS ÁCIDOS RIBUNOCLÉICOS**

El hecho mejor conocido del ARN es su función en la biosíntesis de las proteínas. Sin embargo, hay muchas otras funciones colaterales tales como que es catalista en la replicación del ADN y la síntesis del mismo ARN, así como inmuno regulador.

### **Síntesis del ADN**

El inicio de la síntesis del ADN (replicación) depende de los oligómeros del ARN como agente disparador. Varios equipos han podido demostrar en experimentos in vitro e in vivo que la síntesis del ADN puede ser influenciada por ARN externo [1-4]. Lodemann probó el efecto del ARN de levadura y de diversos órganos de bovino contra un hexanucleótido sintético en un sistema libre de células sintetizando ADN. El ARN de la levadura tuvo un efecto del 30% respecto al de la sustancia de referencia, mientras que el de bovino mostró resultados hasta del 83% [5].

### **Síntesis del ARN**

La síntesis del ARN (transcripción) ocurre en ciertas regiones del ADN, dependiendo de la especie de la célula. Este procedimiento, resultando en diferentes tipos de ARN (ARN ribosomático [rARN], ARN mensajero [mARN], ARN de transferencia [tARN] y ARN de núcleo pequeño [snARN]) es catalizado por diferentes ARN polimerasas. Varios experimentos mostraron la influencia estimulante del ARN exógeno en la síntesis del ARN. Grabowska, usando un sistema libre de células conteniendo cromatina de hígado de rata y ARN polimerasa ADN dependiente de E. coli, después de añadir ARN de hígado de rata obtuvo un incremento del 500%, medido a través del rango de incorporación de UTP radiactivo. [6]. Kanehisa, así como Dobrzelewski obtuvieron similares

resultados usando sistemas conteniendo ADN de hígado de pollo, cromatina respectiva de timo de ternero y polimerasa ARN de E. coli [7-9].

### **Síntesis de proteínas**

Las proteínas son sintetizadas por los ribosomas en el citoplasma, los cuales son complejos multienzimáticos catalizando la compleja transferencia de la secuencia lineal de nucleótidos del ARN mensajero a la secuencia de aminoácidos de las proteínas (traslación). Cada uno de los cerca de 20 L-aminoácidos naturales de los cuales las proteínas están constituidas, está determinado por una secuencia de tres nucleótidos. Hay una vasta cantidad de experimentos acerca de la influencia del ARN externo en la traslación, efectuados en parte en sistemas libres de células, en parte en cultivos de células, donde los cambios en la síntesis de las proteínas fueron determinados en su mayoría por el rango de incorporación de aminoácidos radioactivos. Aquí sólo damos unos cuantos ejemplos.

Kelly usó un sistema libre de células de reticulocitos de conejo, cuya síntesis de proteínas era controlada por ARN mensajero de placenta humana. A partir de la adición de ARN de transferencia de diferentes fuentes, la incorporación de metionina radiactiva pudo incrementarse de 2 a 5 veces [10].

Kalb probó la influencia de diferentes preparaciones de ARN en el rango de incorporación de fosfato radioactivo en cultivos de órganos de rata. La adición de ARN de hígado y placenta de bovino incrementó la incorporación de fosfato hasta en un 118% [11].

Amos fue capaz de demostrar que la Adición de ARN de embriones de pollo, E. coli e hígado de mamíferos a un sistema de fibroblastos de embrión de pollo resultaron en un incremento dependiente de la síntesis de proteínas. Cuando el ARN fue inicialmente tratado con RNAsa, el efecto se perdió [12].

De los resultados en este campo pueden encontrarse en la literatura internacional tres conclusiones esenciales que son:

1. El ARN total así como las fracciones de diferentes largos de cadena son capaces de propagar la síntesis de proteínas cuando son añadidas externamente.
2. La adición de ARN exógeno es efectiva en sistemas libres de células así como en cultivos de células y en organismos vivientes, lo cual muestra que el ARN externo es capaz de penetrar células intactas.
3. La carencia de efectos del ARN exógeno está grandemente determinada por su origen respecto de su "cercanía" al órgano y especie en relación. Puede afirmarse que, por lo menos dentro de la clase de los mamíferos, la especificidad de órgano es de mayor importancia que la especificidad de especie.

## **Diferenciación celular**

A pesar de que el ADN es idéntico en todas las células de los organismos superiores, éstas son morfológica y fisiológicamente diferentes. La diferenciación celular es efectuada a través de la selección de segmentos de ADN que serán transcritos para la síntesis de las proteínas.

Deshpande et al. pudieron mostrar que la incubación de células de blastodermo de pollo post nodal del cuarto estado con ARN de corazón de embrión de pollo de 16 días efectuaron cambios morfológicos y bioquímicos en las células, lo cual era comparable a la diferenciación embrionaria de células cardíacas, a través del incremento de la actividad del acetil colinesterasa y de la síntesis de actina y miosina, la aparición de pulsaciones rítmicas y el desarrollo de fibras musculares estriadas y glicógeno granulado. Sin ARN externo, las células no diferenciaron. [13-14]. McLean et al. [15] y Butros [16] obtuvieron similares resultados.

## **Sistema inmune**

El efecto modulador inmune del ARN está compuesto de varios componentes. Tanto Strayer y Lacour fueron capaces de mostrar con ARN sintético de doble cepa que su efecto anticancerígeno consiste en la acción antiploriferativa de interferón inducido [17] así como del estímulo de la respuesta inmune humoral y celular de la proteína kinasa y de células asesinas (killer cells). [18]. Comparado con la terapia clásica con interferón, Strayer ve ventajas en la terapia con ARN debido a que activa muchos mediadores intercelulares, simultáneamente induce varias especies interferón y, combinado con interferón, es capaz de superar la resistencia celular contra el interferón [17].

Tanto el ARN natural como el sintético son inductores efectivos del interferón. Son factores intrínsecos en el mecanismo de inducción y, al parecer, independientemente de su origen [19]. Linfocitos humanos, leucocitos polimorfonucleares y monocitos tratados por Taborsky et al. con ARN de doble cepa de E. coli infectado con f<sub>2</sub>-fagos, reaccionaron con una buena producción de interferón, lo cual muestra las propiedades típicas del interferón humano [20].

Wacker et al. investigó el efecto inductor del interferón en ARN a partir de varios órganos de bovino en ratones. El efecto de concentración dependiente con un máximo de 18 horas, alcanzó cerca del 50% del efecto del nucleótido poli-IC sintético (tóxico en aplicaciones humanas) usado como referencia [21].

Lodemann et al. usó cultivos de linfocitos de suero humano para probar el efecto del ARN de bovino en la actividad de la oligoadelina sintetasa, la cual es una de las mediadoras en la acción del interferón. Su actividad se incrementó un 17% (significando un  $p < 0.001$ ). Un experimento in vivo con nueve objetos de prueba mostró un incremento mensurable de la actividad de oligoadenilato sintetasa. [5]. Otros equipos confirman el efecto positivo del ARN exógeno en el número y actividad de los macrófagos [22-23], en el sistema inmune humoral [24] y en la respuesta inmune primaria y secundaria [25-28].

## **Efectos hormonales análogos**

Varios equipos tuvieron éxito en inducir el efecto de estrógeno análogo [29-33], andrógeno análogo [34-36] y tiroides análogo [37] en animales de laboratorio usando ARN exógeno. Estos efectos del ARN en el sistema endocrino pueden ser entendidos como un estímulo órgano-específico de la síntesis de proteínas en las glándulas respectivas.

## **Conclusión**

Las múltiples posibilidades terapéuticas del ARN exógeno están basadas en su espectro polivalente de acción, su habilidad de modular el metabolismo celular y el sistema inmune en varias de sus etapas funcionales. Dependiendo de la clase de tejido, el ARN de diferentes estructuras determinadas por la secuencia del nucleótido del ADN, es responsable de la síntesis de las proteínas específicas del órgano.

Además de su posición central en la biosíntesis de las proteínas, el ARN tiene muchas otras funciones esenciales para mantener las funciones fisiológicas y reguladoras celulares, por ejemplo, como catalizadora en la replicación del ADN, como agente regulador para la diferenciación de las células y como importante modulador del proceso inmunológico. Docenas de experimentos han mostrado que la mayoría de los efectos del ARN son órgano-específicos y que la especificidad del órgano **precede** a la de la especie.

La acción de REGENERESEN en las diferentes etapas del metabolismo celular produce como resultado global una mejoría en el estímulo de la actividad celular patológicamente deprimida y una mejor regeneración de tejidos dañados.

## **Instrucciones para la dosificación y administración**

La terapia con REGENERESEN es una terapia individual y puede ser esquematizada solamente hasta cierto límite. La escogencia de un producto y la dosis dependen de la duración y la severidad de la enfermedad, la edad del paciente, la tendencia hacia la curación, etc. La experiencia a través de los años ha mostrado que la administración de un mínimo de 8 viales de 10cc REGENERESEN por paciente y tratamiento es razonable. El tratamiento puede ser llevado de tal manera que 5 ml. sean administrados dos veces por semana durante ocho semanas. Dependiendo de la situación y del caso, la dosis semanal puede variarse.

REGENERESEN es un producto de inyección intramuscular, usualmente en el cuarto superior externo de los glúteos, pero puede aplicarse en puntos específicos de terapia de acuerdo al terapeuta.

Dosis en niños: La dosis de REGENERESEN (en principio no tóxica) es de acuerdo con las reglas de la pediatría y la capacidad de absorción del tejido muscular.

Después del final de la terapia, un período de observación de seis a ocho semanas es apropiado. Debe decidirse entonces en base a los resultados si los éxitos obtenidos llenan las expectativas o si el tratamiento con inyecciones de Regeneresen debe repetirse o complementarse.

### **Escoger la clase apropiada de REGENERESEN para un problema terapéutico dado**

En cada cuadro clínico que requiere tratamiento, el terapeuta intenta determinar cuáles órganos o sistemas responsables de la sintomatología. Nuestras sugerencias terapéuticas no pueden tomarse como exclusivas. Están concebidas como un apoyo al médico en el proceso de seleccionar la medicación.

### **RN 13 REGENERESEN**

Para los tratamientos geriátricos en general, cuando no hay involucrado un órgano u órganos específicos, puede utilizarse una monoterapia con 8-20 viales de RN 13. Tiene un efecto revitalizante en todo el sistema, incluyendo una mejora de la memoria y la concentración en la mayoría de los casos. Una segunda indicación para monoterapia con RN 13 son las deficiencias inmunes en general, independientemente de la edad.

## Referencias

- [2] Beljanski; Bull. Acad. Nat. Med., **162**, 475-224 (1978)
- [3] Beljanski; Expl. Cell. Biol., **47**, 218-225 (1979)
- [4] Stroun; Cancer Research, **38**, 3546-3554 (1978)
- [5] Beljanski; Cancer Treatment Reports, **67**, 611-619 (1983)
- [6] Lodemann; Erfahrungsheilkunde, **8**, 488-494 (1989)
- [9] Grabowska; Acta Biochimica Polonica, **28**, 135-146 (1981)
- [10] Kanehisa; Biochim. Biophys. Acta, **227**, 584-589 (1972)
- [11] Kanehisa; Biochim. Biophys. Acta, **475**, 501-513 (1972)
- [12] Dobrzelewski; Acta Biochimica Polonica, **27**, 75-87 (1980)
- [17] Kelly; Molecular and Cellular Endocrinology, **29**, 181-195 (1983)
- [18] Kalb; Inaugural-Diss. aus dem Pathol. Inst. d. Univ. München (1959)
- [19] Amos; Experimental Cell Research, **32**, 1-13 (1963)
- [23] Deshpande; Differentiation, **10**, 133-137 (1978)
- [24] Deshpande; The Journal of Biological Chemistry, **252**, 6521-6527 (1977)
- [25] McLean; Exp. Zool., **110**, 1-14 (1977)
- [26] Butros; J. Exp. Zool., **154**, 125-131 (1963)
- [33] Strayer; Texas Reports on Biology and Medicine, **41**, 663-671 (1981)
- [34] Lacour; British Medical Journal, **288**, 589-592 (1984)
- [35] Stewart; aus: The Interferon System, **27-57**, (1981), Springer-Verlag
- [36] Taborsky; Acta Virol., **21**, 499-502 (1977)
- [37] Wacker; Erfahrungsheilkunde, Heft 3, 119-123 (1981)
- [38] Tscherbakova; Antibiotiki, Heft 3, 119-123 (1981)
- [39] Tanaka; Kobe J. Med. Sci. **17**, 161-184 (1971)
- [40] Rasvorotnev; Antibiot. Med. Biotekhnol., **32**(4), 285-288 (1987)
- [41] Merritt; J. Immunol., **94**, 416-422 (1965)
- [42] Zemskov; Mikrobiol. Zh., **39**, 326-329 (1977)
- [43] Fishman; Nature, **198**, 549-551 (1963)
- [44] Adler; The Journal of Immunology, **97**, 554-558 (1966)
- [46] Segal; Proc. N.A.S., **54**, 782-787 (1965)
- [47] Tuohimaa; Journal of Steroid Biochemistry, **3**, 503-513 (1972)
- [48] FencI; Endocrinology, **88**, 279-285 (1971)
- [49] Galand; aus: Niu and Segal, The Role of RNA in Reproduction and Development, 155-166, North-Holland Publ. Co. (1973)
- [50] Mansour; Acta endocr., **54**, 541-556 (1967)
- [51] Fujii; Biochemistry, **62**, 836-843 (1969)
- [52] Vilee; Science, **158**, 652-653 (1967)
- [53] Vilee; Science, **159**, 1365-1367 (1968)
- [54] Mu; aus: Niu and Segal, The Role of RNA in Reproduction and Development, 86-89, North-Holland Publ. Co. (1973)