

# AEMI

Asociación Española de  
Microinmunoterapia

## Microinmunoterapia

La inmunoterapia de la práctica clínica diaria



Material de uso exclusivo para profesionales sanitarios

# Índice de contenidos

## 1. Introducción

## 2. El sistema inmunitario como pilar de un abordaje integrativo

2.1  El sistema inmunitario: guardián de la salud

2.2  Inmunomodulación con microinmunoterapia

## 3. Microinmunoterapia

3.1  Sustancias inmunomoduladoras

3.2  Bajas dosis

## 4. Especificidades de las fórmulas de microinmunoterapia

4.1  Acción sistémica, con múltiples objetivos

4.2  Señalización secuencial

4.3  Administración sublingual

4.4  Ácidos nucleicos

## 5. Campos de aplicación

## 6. Resumen

**Anexo:** Bibliografía de interés



## 1. Introducción

El correcto funcionamiento del sistema inmunitario es fundamental para una buena salud. La inmunidad actúa como escudo protector del organismo y garantiza la capacidad de este de adaptarse al entorno. También se encarga de restablecer el equilibrio interno tras una agresión y evitar el ataque a tejidos propios.

Múltiples factores pueden alterar la homeostasis inmunitaria y favorecer la aparición o progresión de enfermedades. De hecho, gran parte de los trastornos que hoy sufre la población mundial se asocian con desequilibrios en el funcionamiento del sistema inmunológico.

¿Por qué entonces la inmunidad no se tiene en cuenta sistemáticamente en todo abordaje diagnóstico y terapéutico? ¿Y en toda estrategia de prevención?

---

**Evaluar la inmunidad del paciente, analizar los factores que la afectan y restablecer el equilibrio inmunitario, es fundamental en la práctica clínica.**

La inmunoterapia ofrece en la actualidad todo un abanico de posibilidades para regular específicamente al sistema inmunitario. Entre ellos, la microinmunoterapia es un enfoque terapéutico que se caracteriza por utilizar sustancias inmunomoduladoras, tales como citoquinas, en bajas dosis. Con ello se busca respetar el funcionamiento natural del organismo y garantizar así una buena tolerabilidad del tratamiento.

Por sus características, las fórmulas de microinmunoterapia son tratamientos al alcance de todo profesional sanitario y pueden utilizarse de forma fácil y segura en diferentes grupos de edad. Además, son compatibles con otros tratamientos y pueden integrarse en toda estrategia terapéutica.

En este folleto, se define la microinmunoterapia y se detallan las especificidades de las fórmulas que actualmente se utilizan en la práctica clínica.

## 2. El sistema inmunitario como pilar de un abordaje integrativo



### 2.1 El sistema inmunitario: guardián de la salud

El sistema inmunitario es, desde un punto de vista biológico, una red de órganos, células y moléculas que defiende activamente el cuerpo frente a agresores externos (ej. patógenos, toxinas) y factores internos (ej. células mutadas o cancerígenas). Esta función de defensa la ejerce activando la respuesta inmunoinflamatoria<sup>1,2</sup>.

El sistema inmune, a la vez, tiene que evitar el ataque tanto a los tejidos propios, a bacterias comensales como a sustancias inofensivas (ej. alérgenos, alimentos...), con el objetivo de mantener el equilibrio en el organismo y evitar la autoinmunidad. Esta función la realiza poniendo en marcha respuestas de regulación o tolerancia<sup>1,2</sup>.

Las moléculas de señalización, tales como las citoquinas, juegan un papel decisivo en mantener el equilibrio entre estas dos funciones, es decir, la homeostasis inmunitaria (Figura 1). Cualquier alteración en la expresión de estos mediadores puede relacionarse con multitud de patologías<sup>3</sup>.

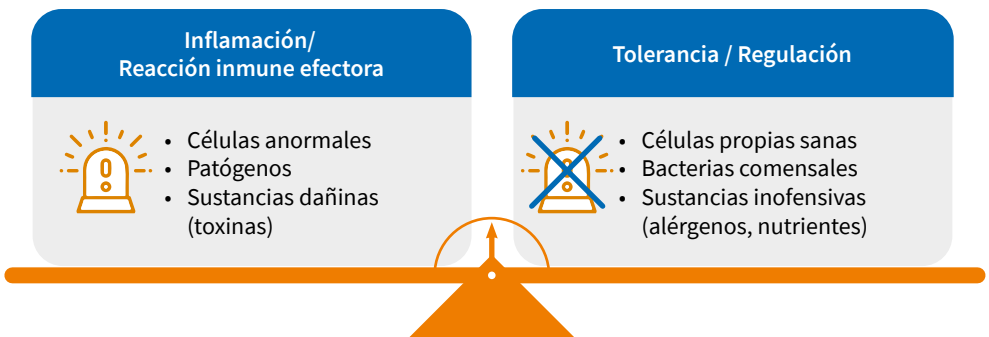
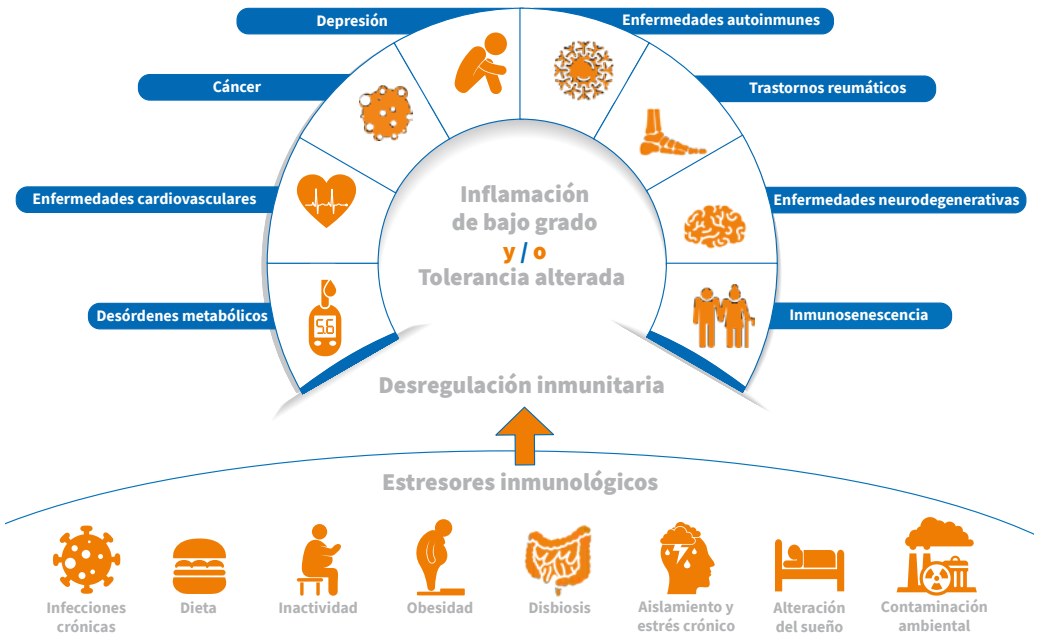


Figura 1: La homeostasis inmunitaria: un equilibrio dinámico entre dos funciones

La salud depende de la homeostasis inmune.

Cabe destacar que existen múltiples factores que pueden alterar la homeostasis inmunitaria y favorecer el desarrollo o la progresión de una enfermedad (Figura 2). Entre ellos, pueden nombrarse por ejemplo las infecciones, particularmente las de carácter crónico (como las infecciones por herpesvirus), una dieta desequilibrada, la inactividad física, la obesidad, la disbiosis intestinal, el estrés crónico, las alteraciones del sueño o la contaminación ambiental<sup>4</sup>.

Por esa razón, para ayudar al paciente a mantener y/o recuperar su salud a largo plazo, es importante evaluar el estado de su sistema inmunitario y tratarlo teniendo en cuenta los factores individuales que influyen en su funcionamiento.



*Figura 2: Vínculos entre desregulación inmunitaria y patología*

**Prácticamente todas enfermedades se vinculan con desequilibrios del sistema inmune.**



## 2.2 Inmunomodulación con microinmunoterapia

Se entiende por inmunoterapia todo tratamiento dirigido a prevenir o tratar enfermedades, influyendo sobre el funcionamiento del sistema inmunitario. Entre las estrategias que existen actualmente en inmunoterapia, la microinmunoterapia, o inmunoterapia en bajas dosis (*low dose immunotherapy*), se caracteriza por utilizar sustancias inmunomoduladoras tales como las citoquinas en bajas dosis (*low doses*). Con ello, busca respetar los procesos fisiológicos y garantizar en los pacientes una buena tolerabilidad del tratamiento<sup>5</sup>.

La microinmunoterapia emplea por tanto el mismo lenguaje que el cuerpo: las mismas moléculas que, de forma natural, coordinan la respuesta de las células y otros componentes inmunitarios.

Los campos de aplicación de la microinmunoterapia son múltiples, así como lo son sus objetivos:

- ▶ Mantener o restaurar la homeostasis inmune (i.e. cuando existen desequilibrios de fondo).
- ▶ Neutralizar el efecto patológico de estresores inmunitarios (ej. infecciones virales).
- ▶ Contrarrestar el desarrollo y progresión de patologías relacionadas con un desequilibrio inmunitario.

Uno de los pioneros en el campo de la microinmunoterapia fue, en los años 70, el médico belga Dr. Maurice Jenaer<sup>6</sup>. En la actualidad, las fórmulas de microinmunoterapia son recomendadas en la práctica clínica cotidiana a nivel internacional.

**La microinmunoterapia es la inmunoterapia  
de la práctica clínica diaria.**

### 3. Microimmunoterapia



#### 3.1. Sustancias inmunomoduladoras

Las citoquinas son las moléculas de señalización del sistema inmune. Son los mensajeros que utiliza de forma natural para comunicarse entre sus distintos elementos y así coordinar y regular su respuesta, tanto a nivel local como sistémico. De hecho, defectos en sus niveles de expresión derivan en reacciones inmunes excesivas, aberrantes o deficientes en el organismo<sup>37</sup>. En la Tabla 1 se describen diferentes tipos de citoquinas.

Tabla 1: Distintos tipos de citoquinas y sus principales funciones.

Tipo	Funciones principales
<b>Interleuquinas</b> (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, etc.)	Regulación de la proliferación y diferenciación celular, activación/supresión inmune, etc.
<b>Interferones</b> (IFN- $\alpha$ , $\beta$ , $\gamma$ , etc.)	Regulación de la respuesta inmune innata, acción antiviral y antiproliferativa.
<b>Quimioquinas</b> (MIP-1 $\beta$ , IL-8, RANTES, etc.)	Migración y reclutamiento celular dirigido, adhesión y activación.
<b>Factores de necrosis tumoral</b> (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ .)	Modulación de respuestas inflamatorias e inmunitarias.
<b>Factores de crecimiento transformante</b> (TGF- $\beta$ , BMPs, etc.)	Regulación del sistema inmunitario (inmunomodulación) y mantenimiento de la homeostasis en el tejido.
<b>Hematopoyetinas</b> (G-CSF, GM-CSF, EPO, etc.)	Estimulación de proliferación celular y diferenciación.

En la actualidad se siguen descubriendo aún nuevas citoquinas y nuevas funciones de las mismas, siendo un campo en continua expansión.

**Las microimmunoterapia utiliza citoquinas, habla por tanto el mismo lenguaje que el sistema inmunitario.**



### 3.2. Bajas dosis

Las citoquinas son sustancias muy activas, que presentan efectos muy potentes en el organismo, por eso circulan en el cuerpo en muy bajas concentraciones: del orden de los nanogramos ( $10^{-9}$ g), picogramos ( $10^{-12}$ g) y fentogramos ( $10^{-15}$ g). De hecho, si se observan sus niveles en suero en individuos sanos, muchas de ellas se encuentran en el rango picomolar<sup>8,9</sup>.

En este sentido, cada vez son más las investigaciones que abogan por disminuir las dosis de principios activos de origen inmunológico<sup>10-12</sup>. Se busca con ello asegurar la eficacia del tratamiento, evitando a la vez la toxicidad que se asocia con el uso de estas sustancias en dosis demasiado elevadas. La microinmunoterapia utiliza bajas dosis (*low* (LD) y *ultra-low doses* (ULD)) pues aboga por trabajar del mismo modo que lo hace el cuerpo, lo que la convierte en un enfoque único e innovador dentro de la inmunoterapia.

---

**La microinmunoterapia nació para ofrecer a los pacientes una inmunoterapia más respetuosa con el organismo.**

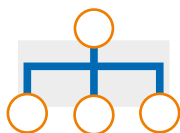
## 4. Especificidades de las fórmulas de microinmunoterapia

Dentro del campo de la microinmunoterapia, las fórmulas que hoy se utilizan en la práctica clínica, cuya eficacia y buen perfil de seguridad han sido validados en múltiples estudios<sup>13-18</sup>, presentan las siguientes características:

- ▶ Utilizan principalmente citoquinas, pues éstas son clave en la comunicación y regulación del sistema inmunitario.
- ▶ Estas sustancias se administran en bajas dosis, es decir dosis similares o inferiores a las concentraciones fisiológicas, para respetar el funcionamiento natural del sistema inmunitario.
- ▶ Además presentan cuatro particularidades que las hacen específicas y dirigidas, pues tienen en cuenta algunas propiedades fundamentales del sistema inmune.



A continuación se detallan las especificidades de las fórmulas de microinmunoterapia. La primera de estas particularidades es su acción a nivel sistémico, con múltiples objetivos.



#### 4.1. Acción sistémica, con múltiples objetivos

En el cuerpo, el sistema inmunitario no utiliza un único mediador, sino múltiples, para coordinar su respuesta. Actúan en sinergia para inducir respuestas locales y/o sistémicas. De hecho, la función inmunitaria está condicionada por la presencia o ausencia simultánea de distintas citoquinas. Se dice por tanto que la respuesta inmune está influenciada por el microambiente de citoquinas<sup>3,19</sup>.

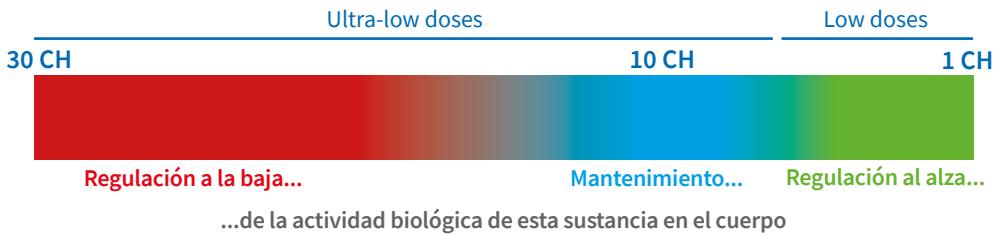
Con el fin de respetar la propia complejidad del sistema inmune, los tratamientos de microinmunoterapia son en su mayoría fórmulas compuestas por una combinación específica de principios activos en bajas y muy bajas dosis (*LD & ULD*).

La combinación específica de las sustancias activas de cada fórmula y su modo de preparación<sup>i</sup> se determina en función de:

- ▶ Su implicación en la fisiopatología de la enfermedad.
- ▶ Su interacción con el resto de sustancias contenidas en la fórmula.
- ▶ La respuesta buscada en el organismo.

<sup>i</sup> Las fórmulas de microinmunoterapia se preparan siguiendo un procedimiento de fabricación específico, denominado "Serial Kinetic Process (SKP)", que consiste en un proceso de dilución seriada de 1:100 seguido de agitación vertical, y repetido un número definido de veces.<sup>14-18</sup>.

Con ello, las sustancias activas utilizadas en las fórmulas de microinmunoterapia persiguen distintos objetivos en el organismo (Figura 3).



*Figura 3: Objetivos de las sustancias activas utilizadas en las fórmulas de microinmunoterapia en función de su modo de preparación.*

A modo de ejemplo simple, en un contexto inflamatorio agudo puede buscarse regular a la baja la acción de la IL-1 - una citoquina proinflamatoria - mediante ULD. Por el contrario, en un contexto de debilidad inmunitaria, el objetivo será más bien regular al alza su acción para reforzar la respuesta inmune - en este caso se usaría en LD.

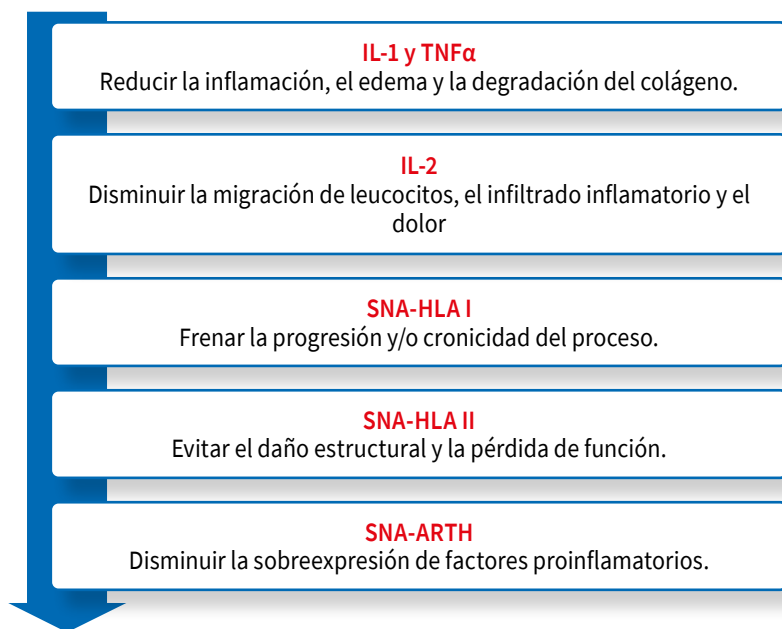
Los efectos inversos de interleuquinas, factores de crecimiento y otras sustancias inmunomoduladoras, en función de la dosis aplicada, se han descrito en diversos estudios<sup>14-18,20</sup>. Hoy en día, los efectos de las LD pueden explicarse mediante el fenómeno biológico bien establecido en la literatura conocido como Hormesis<sup>ii</sup> o curva dosis-respuesta bifásica<sup>20-23</sup>. En el caso de las ULD, si bien existe una amplia experiencia clínica, así como evidencias a nivel experimental sobre sus efectos de regulación a la baja, aún no se conoce bien el mecanismo de acción. En una publicación reciente se ha propuesto que la presencia de partículas submicrónicas (150-1000nm) podría inducir un fenómeno de tipo hormético<sup>18</sup>. No obstante, se requieren más investigaciones en este campo.

<sup>ii</sup> Se conoce como hormesis, el fenómeno por el cual una misma sustancia puede ejercer efectos estimulantes y/o beneficiosos a bajas dosis y efectos inhibidores y/o tóxicos a altas dosis. Este fenómeno fue observado por primera vez en el ámbito de la toxicología, lo que llevó a postular la ley de Arndt-Schulz, si bien en la actualidad se entiende como una reacción de adaptación que pone en marcha el organismo ante estímulos débiles para optimizar su funcionalidad y prepararse para poder gestionar estímulos mayores<sup>20-23</sup>.

## Ejemplo de la fórmula ARTH

La fórmula de microinmunoterapia ARTH se utiliza en la práctica clínica en casos de inflamación aguda, subaguda y crónica<sup>iii</sup>.

En el marco de una osteoartritis, los objetivos de la fórmula ARTH se asocian con la regulación a la baja de la actividad biológica de diferentes sustancias (Figura 4).



*Figura 4: Sustancias activas dentro de la fórmula ARTH y objetivos de inmunorregulación secuencial*

**Las fórmulas de microinmunoterapia están específicamente diseñadas para ofrecer una acción sistémica, con objetivos múltiples.**

<sup>iii</sup> En base a la práctica y experiencia clínica de los médicos de las asociaciones internacionales de microinmunoterapia (AEMI, IFMi y MeGeMIT).

Estudios recientes realizados *in vitro* e *in vivo* demuestran el efecto antiinflamatorio del medicamento 2LARTH<sup>®14,16</sup>. Así, por ejemplo, en un estudio del 2020 realizado en un modelo murino de artritis reumatoide se observa una disminución de los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  así como una reducción de los signos clínicos de la artritis (reducción del edema, degradación del cartílago) (Figuras 5a, 5b y 5c)<sup>16</sup>.

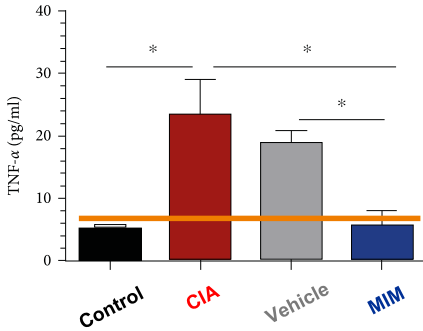


Figura 5a: Evaluación de los niveles plasmáticos de TNF- $\alpha$  en un modelo murino de artritis reumatoide.

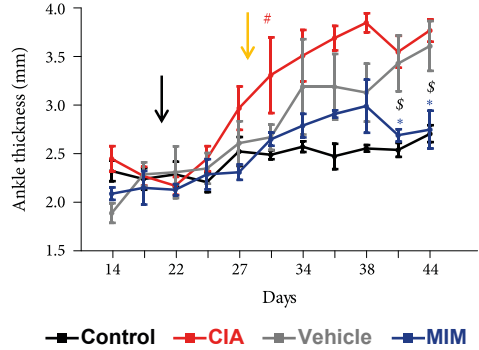


Figura 5b: Variación en el grosor de la pata (edema) en un modelo murino de artritis reumatoide.

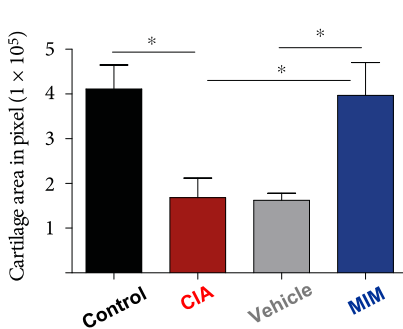


Figura 5c: Cuantificación del área del cartílago en pixels en un modelo murino de artritis reumatoide.

- Control sano
- Artritis inducida por colágeno (CIA) - No tratado
- Vehicle - Tratado con placebo
- MIM - Tratado con 2LARTH<sup>®</sup> (a una concentración de los glóbulos de 11mM)

Imágenes procedentes del artículo original: Floris I, García-González V, Palomares B, Appel K, Lejeune B. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LARTH<sup>®</sup> Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis In Vivo. *Int J Rheumatol*. 2020;2020:1594573.



## 4.2. Señalización secuencial

La respuesta inmunitaria se compone de una serie de eventos que se desarrollan a lo largo del tiempo<sup>24</sup>. Por un lado, cuando un antígeno traspasa las barreras físicas y químicas del organismo (ej. piel, secreciones...), se pone en marcha la inmunidad innata. Si ésta no es capaz de eliminarlo, entonces entrarán en juego células y otros mecanismos más especializados, propios de la inmunidad adaptativa (Figura 6).

Por otro lado, cabe mencionar que tanto los procesos de la inmunidad innata como de la adaptativa se subdividen a su vez en distintas etapas, que se suceden en el tiempo: primero se reconoce el antígeno, luego se activan y reclutan nuevas células, se ponen en marcha mecanismos de neutralización y eliminación del elemento extraño y por último se coordina el retorno a la homeostasis, mediante respuestas de regulación (Figura 6).

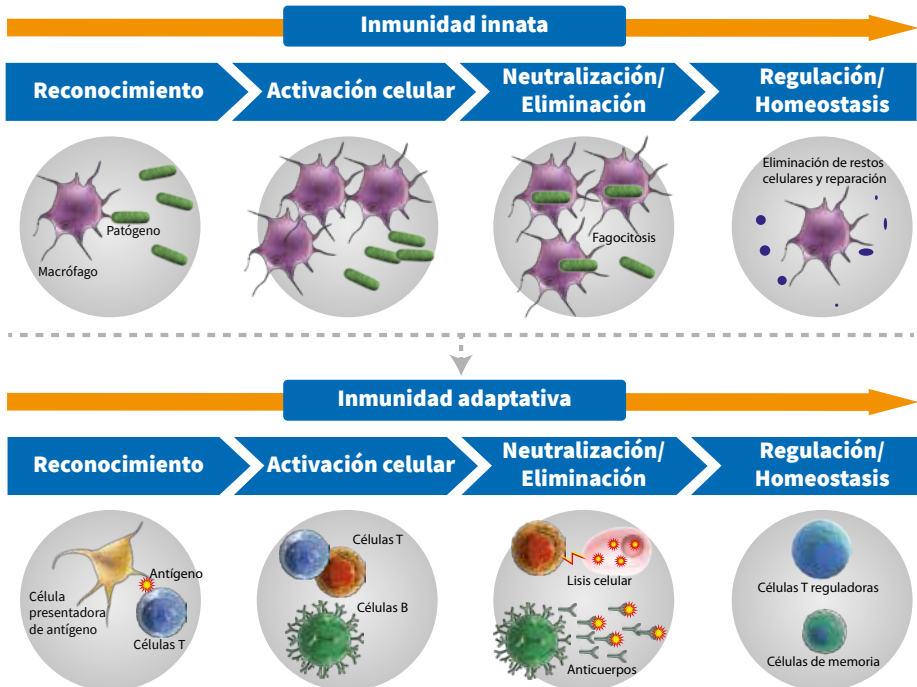
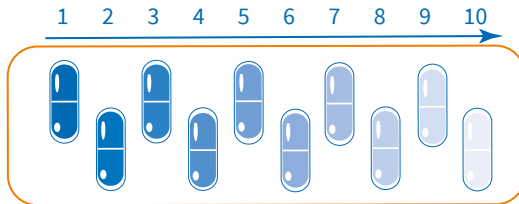


Figura 6: Etapas de la respuesta inmunitaria ante una primoinfección.

Con el fin de imitar la cronobiología inmune, las fórmulas de microinmunoterapia son secuenciales, es decir, se toman siguiendo un determinado orden para transmitir informaciones al cuerpo de forma encadenada.

Cada fórmula posee una repartición específica de citoquinas y otros mediadores en LD y ULD a tomar en el tiempo. El tratamiento se presenta en forma de cápsulas acondicionadas en blísters y numeradas del 1 al 10 (Figura 7).



*Figura 7: Toma secuencial de las fórmulas de microinmunoterapia.*

Como en una buena educación, la repetición constante de la secuencia a lo largo del tiempo de tratamiento asegura una mejor asimilación por parte del sistema inmunitario, fomentando su propia capacidad de autorregulación.

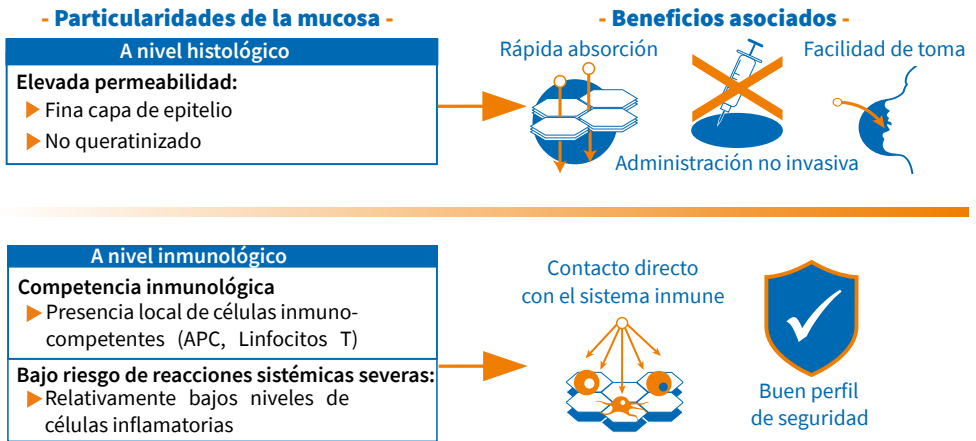
**Las fórmulas de microinmunoterapia se administran de forma secuencial, respetando el funcionamiento natural del sistema inmune, cuya respuesta se organiza en etapas.**



### 4.3. Administración sublingual

La mucosa sublingual posee una serie de características que convierten a esta vía en una ruta especialmente atractiva para la administración de sustancias activas farmacéuticas. Por un lado, sus particularidades histológicas (fina capa de epitelio, no queratinizado) le confieren una elevada permeabilidad. Esta región también conserva unas características inmunológicas (presencia local de células inmunocompetentes, número relativamente bajo de células inflamatorias) que le otorgan una buena competencia inmunitaria y aseguran un bajo riesgo de reacciones sistémicas adversas<sup>25-27</sup>.

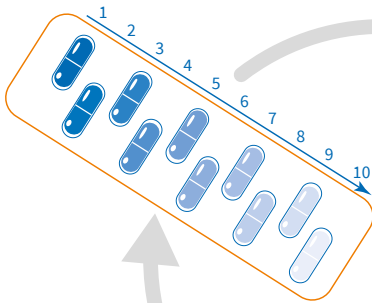
Estas particularidades de la mucosa sublingual se asocian con numerosos beneficios a nivel farmacológico (Figura 8).



*Figura 8: Particularidades de la mucosa sublingual y beneficios asociados a la administración por esta vía*

Las fórmulas de microinmunoterapia se toman por vía sublingual por los numerosos beneficios derivados de las características particulares que posee la mucosa en la cavidad oral. El tratamiento se presenta en forma de cápsulas, cuyo contenido se vierte bajo la lengua hasta su total disolución (Figura 9). Las fórmulas de microinmunoterapia se toman de preferencia por la mañana en ayunas, 15 o 30 minutos antes de las comidas, o una hora después.

**1** Tome cualquiera de los tres blísters que hay en la caja. Empiece por la cápsula número 1 y **respete el orden numérico** hasta llegar a la 10.



**2**

**Abra la cápsula** con la cabeza hacia arriba para no derramar su contenido (glóbulos).



**3**

Deposite los glóbulos **debajo de la lengua** hasta su total disolución.



*Figura 9: Toma sublingual de las fórmulas de microinmunoterapia*

**La administración por vía sublingual es una ruta eficaz y segura en inmunoterapia, y aporta múltiples beneficios a los pacientes.**





## 4.4. Ácidos nucleicos

Además de los mensajeros del sistema inmunitario (las citoquinas), las fórmulas de microinmunoterapia contienen actualmente también en su formulación ácidos nucleicos (ADN y ARN) y ácidos nucleicos específicos (SNA) en bajas dosis.

### ADN y ARN

Desde un punto de vista inmunológico, los ácidos nucleicos son sustancias con propiedades antigénicas, es decir, capaces de influir en la respuesta inmunitaria<sup>28</sup>. En las fórmulas de microinmunoterapia, estas moléculas actúan en cierto modo induciendo un estado de “alerta” en el sistema inmunitario, reforzando la respuesta inmune pero sin activarla de forma excesiva.

### SNA

Las fórmulas de microinmunoterapia contienen también otra clase de ácidos nucleicos, los SNA. Se trata en este caso de pequeños oligonucleótidos de síntesis que se dirigen a impedir la síntesis de una determinada proteína, involucrada en el proceso patológico a tratar. Por ejemplo, en el caso de un virus, que está compuesto por proteínas y genoma, al bloquear la síntesis de una proteína esencial del mismo, éste ya no es viable<sup>29</sup>.

---

**Los ácidos nucleicos son moléculas inductoras de la respuesta inmune.**

**Los SNA buscan neutralizar la influencia patológica de una determinada proteína.**

## 5. Campos de aplicación

Las fórmulas de microinmunoterapia pueden utilizarse cuando existe un desequilibrio inmunitario. Existen diferentes fórmulas dentro del campo de la microinmunoterapia, dependiendo del desequilibrio inmunitario, de la patología a tratar y de la sintomatología del paciente. Dado que alteraciones de la función inmunitaria se relacionan con una amplia gama de enfermedades, sus campos de aplicación pueden ser variados (Tabla 2).

Tabla 2: Principales campos de aplicación de las fórmulas de microinmunoterapia.

	Infecciones y reactivaciones virales
	Infecciones bacterianas
	Alergias
	Enfermedades autoinmunes
	Trastornos asociados a estrés y depresiones
	Trastornos óseos y articulares
	Patologías neurodegenerativas
	Enfermedades dentales
	Tratamiento complementario en caso de cáncer

Asimismo, cada vez más profesionales veterinarios destacan los buenos resultados de las fórmulas de microinmunoterapia en animales domésticos.

## 6. Resumen

La microinmunoterapia es una inmunoterapia que busca mantener y/o recuperar la competencia inmunitaria a largo plazo, respetando el funcionamiento natural del organismo.

Utiliza como principios activos sustancias inmunomoduladoras tales como las citoquinas, y se caracteriza por usar estas moléculas en bajas dosis, evitando así efectos adversos indeseados en los pacientes. Además, las fórmulas de microinmunoterapia presentan otras características que las hacen más específicas (Tabla 3).

Tabla 3: Características de las fórmulas de microinmunoterapia.

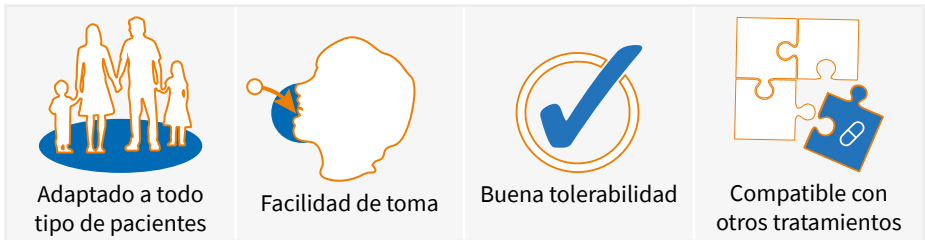
Características básicas	Especificidades
 <p data-bbox="169 815 488 842">Sustancias inmunomoduladoras</p>	 <p data-bbox="589 815 992 842">Acción sistémica, con múltiples objetivos</p>
 <p data-bbox="273 999 383 1026">Bajas dosis</p>	 <p data-bbox="673 999 904 1026">Señalización secuencial</p>
	 <p data-bbox="661 1193 919 1220">Administración sublingual</p>
	 <p data-bbox="706 1385 871 1412">Ácidos nucleicos</p>

Las fórmulas de microinmunoterapia se comunican con el sistema inmunitario, sin sustituirlo ni bloquear sus funciones, hablando su mismo lenguaje para lograr una acción tanto local como sistémica, pero ante todo fisiológica, secuencial y coordinada (Figura 10).



*Figura 10: Resumen del modo de acción de las fórmulas de microinmunoterapia.*

Son compatibles con otros enfoques terapéuticos y pueden ser integrados en cualquier plan de tratamiento y/o prevención. Pueden ser utilizadas tanto por niños, adultos, como personas mayores, pues presentan un buen perfil de seguridad y son fáciles de tomar por vía sublingual (Figura 11).



*Figura 11: Beneficios de las fórmulas de microinmunoterapia.*

**La microinmunoterapia resulta así una inmunoterapia al alcance de todo médico y profesional sanitario, que puede integrarse en su práctica clínica y convertirse en una herramienta para regular el sistema inmune del paciente de forma específica y a largo plazo.**

## Bibliografía

1. Eberl G. A new vision of immunity: Homeostasis of the superorganism. *Mucosal Immunol.* 2010;3(5):450-460.
2. Rubinow KB, Rubinow DR. In immune defense: Redefining the role of the immune system in chronic disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(1):19-26.
3. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2014;1843(11):2563-2582.
4. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med.* 2019;25(12):1822-1832.
5. Mensah P. ¿Es posible regular el Sistema Inmunitario con low doses? Newsletter AEMI. 2018.
6. Jenaer M. Naissance et Spécificités de La Micro-Immunothérapie. Institut 3IDI. 2008.
7. Gulati K, Guhathakurta S, Joshi J, Rai N, Ray A. Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview. *MOJ Immunol.* 2016;4(2):00121.
8. Kleiner G, Marcuzzi A, Zanin V, Monasta L, Zauli G. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:434010.
9. Biancotto A, et al. Baseline levels and temporal stability of 27 multiplexed serum cytokine concentrations in healthy subjects. *PLoS One.* 2013;8(12):e76091.
10. Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(5):283-294.
11. Hirakawa M, Matos T, Liu H, et al. Low-dose IL-2 selectively activates subsets of CD4+ Tregs and NK cell. *JCI Insight.* 2016;1(18):1-18.
12. Castela E, Le Duff F, Butori C, et al. Effects of low-dose recombinant interleukin 2 to promote T-regulatory cells in alopecia areata. *JAMA Dermatology.* 2014;150(7):748-751.
13. Thomas G, Cluzel H, Lafon J, Bruhwylter J, Lejeune B. Efficacy of 2LPAPI®, a micro-immunotherapy drug, in patients with high-risk papillomavirus genital infection. *Adv Infect Dis.* 2016;6(01):7-14.
14. Floris I, Appel K, Rose T, Lejeune B. 2LARTH®, a micro-immunotherapy medicine, exerts anti-inflammatory effects in vitro and reduces TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  secretion. *J Inflamm Res.* 2018;11:397-405.
15. Lilli NL, Révy D, Robelet S, Lejeune B. Effect of the micro-immunotherapy medicine 2LPARK® on rat primary dopaminergic neurons after 6-OHDA injury: oxidative stress and survival evaluation in an in vitro model of Parkinson's disease. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2019;9:79-88.
16. Floris I, García-González V, Palomares B, Appel K, Lejeune B. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LARTH® Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis In Vivo. *Int J Rheumatol.* 2020;2020:1594573.

17. Floris I, Chenuet P, Togbe D, Volteau C, Lejeune B. Potential Role of the Micro-Immuno-therapy Medicine 2LALERG in the Treatment of Pollen-Induced Allergic Inflammation. Dose Response. 2020;18(1):1559325820914092.
18. Floris I, Rose T, Rojas JAC, Appel K, Roesch C, Lejeune B. Pro-Inflammatory Cytokines at Ultra-Low Dose Exert Anti-Inflammatory Effect In Vitro: A Possible Mode of Action Involving Sub-Micron Particles? Dose-Response. 2020:1-11.
19. Nathan C, Sporn M. Cytokines in Context. 1991;113(5):981-986.
20. Calabrese EJ. Hormetic dose-response relationships in immunology: occurrence, quantitative features of the dose response, mechanistic foundations, and clinical implications. Crit Rev Toxicol. 2005;35(2-3):89-295.
21. Mattson MP. Hormesis defined. Ageing Res Rev. 2008;7(1):1-7.
22. Calabrese EJ, Mattson MP. How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine? NPJ Aging Mech Dis. 2017;3:13.
23. Calabrese E. Hormesis: a fundamental concept in biology. Microb Cell. 2014;1(5):145-149.
24. Nicholson LB. The immune system. Essays Biochem. 2016;60(3):275-301.
25. Kraan H, Vrieling H, Czerkinsky C, Jiskoot W, Kersten G, Amorij JP. Buccal and sublingual vaccine delivery. J Control Release. 2014;190:580-592.
26. Kweon MN. Sublingual mucosa: A new vaccination route for systemic and mucosal immunity. Cytokine. 2011;54(1):1-5.
27. Moingeon P. Update on immune mechanisms associated with sublingual immunotherapy: practical implications for the clinician. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013;1(3):228-41.
28. Wagner H, Bauer S. All is not Toll: new pathways in DNA recognition. J Exp Med. 2006;203(2):265-8.
29. Marichal B. Traitement par des acides nucléiques spécifiques en hautes dilution-sucussions. En: Traité Théorique et Pratique d'immunothérapie à Doses Infinitésimales. Éditions J. 1993.





**Asociación Española de Microinmunoterapia**

Av. Portal de l'Àngel, 36

08002 Barcelona

Tel: 93 100 41 14

Email: [info@aemi.es](mailto:info@aemi.es)

**[www.aemi.es](http://www.aemi.es)**



[@AEMI\\_es](https://twitter.com/AEMI_es)



[@microinmunoterapia](https://www.facebook.com/microinmunoterapia)