

Control de la inflamación mediante suplementos derivados de las plantas



Dr Sígfrid López, Innova Ibérica

s.lopez@innovad-global.com

+34 669 585 138

Índice



Derivados de plantas en alimentación animal



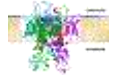
Oxidación, oxiinflamación, consecuencias producción



Fenoles y polifenoles – definición



Modo de acción de polifenoles a nivel local y sistémico



Estimulación intestinal: receptores



Fitogénicos y estimulación intestinal – definición y acción antiinflamatoria



Vitamina D y efecto antiinflamatorio intracitosol, ejemplos prácticos



Mensajes a recordar



Derivados de plantas en alimentación animal

- Productos de metabolismo secundario de plantas*
- Pueden exhibir efecto antimicrobiano –según dosis- y **antiinflamatorio**
- Pueden ejercer efecto **antioxidante directo e indirecto**

*definición de aditivos fitogénicos



Obtención



Polvo molido
Molienda



Aceites esenciales
Destilación vapor



Naturales
Diferentes subproductos
Variabilidad principios activos
Alta volatilidad

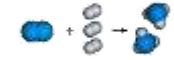


Oleoresinas
Extracción por alcohol o solvente orgánico

Naturales
Diferentes subproductos
Variabilidad principios activos
Baja volatilidad



Hidrolizados
Ácido

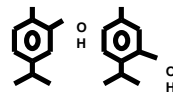


Síntesis



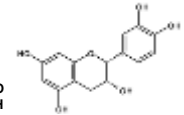
Importancia del principio activo

Alcoholes, fenoles, polifenoles



Carvacrol
Tomillo, orégano

Timol



Taninos condensados
Uva, granada

Aldehidos



Cinamaldehido
Canela

Éteres



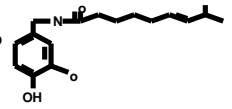
1,8-cineol
Eucaliptus, laurel
Romero, cardamomo

Cetonas



Carvona
Menta

Capsaicinoides, curcuminoides, especiadose

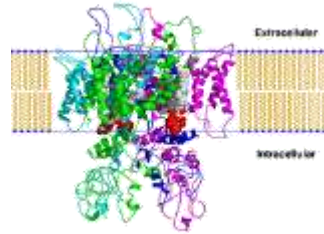


Capsaicina
Capsicum

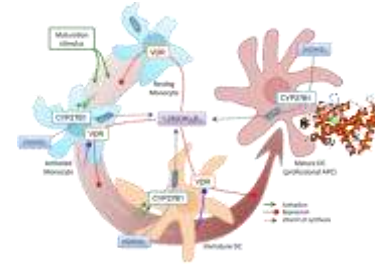
Aditivos fitogénicos diana para control oxiinflamación / inflamación



Control oxidativo sistémico y mucosa intestinal



Control inflamación vía estimulación intestinal: efecto local y sistémico



Control inflamación vía estimulación VDR
citosol: efecto local y sistémico



Polifenoles



Especiados



1,25(OH)CC

Oxiinflamación

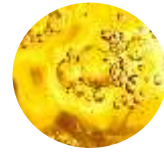
Proteínas
Nitrozación

Lípidos mb

Proteínas
Oxidación

Carbohidratos

DNA



Oxidación **biológica**, consecuencias **sanitarias**

Oxiinflamación

Oxidación **tecnológica**, consecuencias **bromatológicas** y **sanitarias**

Pérdida valor
nutricional

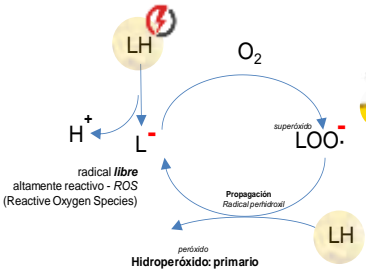
Desencadenamiento
procesos biológicos

Grasas

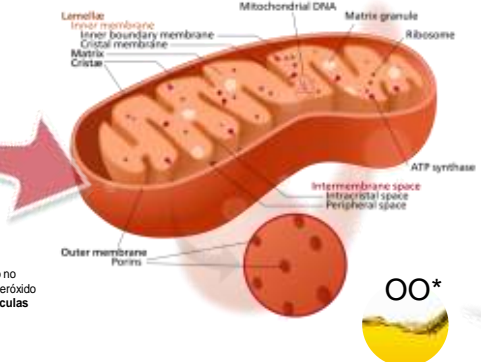
Vitaminas



Oxiinflamación sistémica: absorción y generación radicales libres

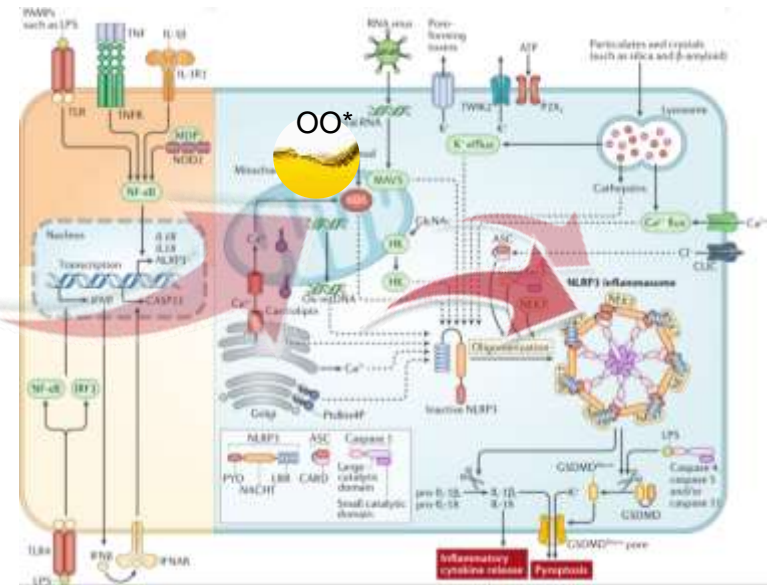


La integración de oxígeno no estabiliza la molécula superóxido y **roba H+** de otras moléculas grasas: ácidos grasos y colesterol



Producción ROS mitocondrial por riesgo oxidativo graso

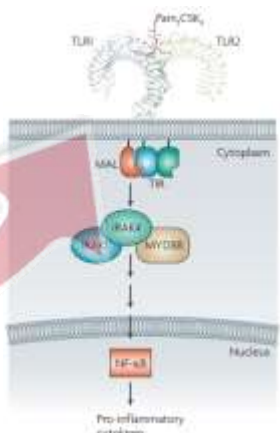
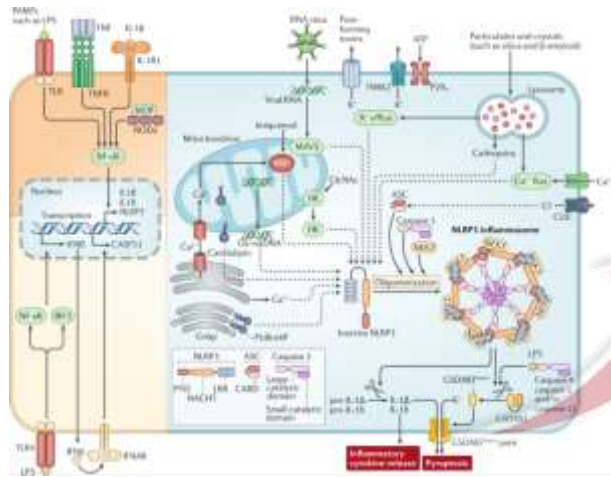
o por **elevada movilización grasa** tisular en períodos de déficit energético



Inflamasoma NLRP3



Oxiinflamación sistémica: la cascada inflamatoria

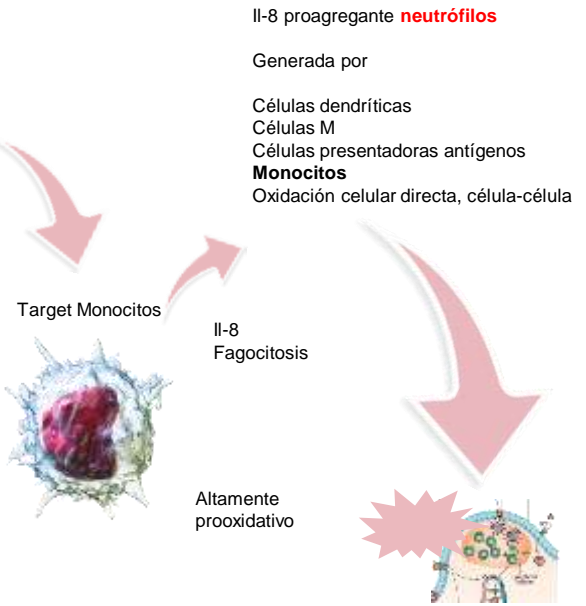


Il-1β
Il-18

Amplificación de respuesta inflamatoria, células M, dendríticas, células EEC



Il-1β
Il-6
Il-8
TNF-α
IFN-γ



Il-8 proagregante **neutrófilos**
Generada por
Células dendríticas
Células M
Células presentadoras antígenos
Monocitos
Oxidación celular directa, célula-célula

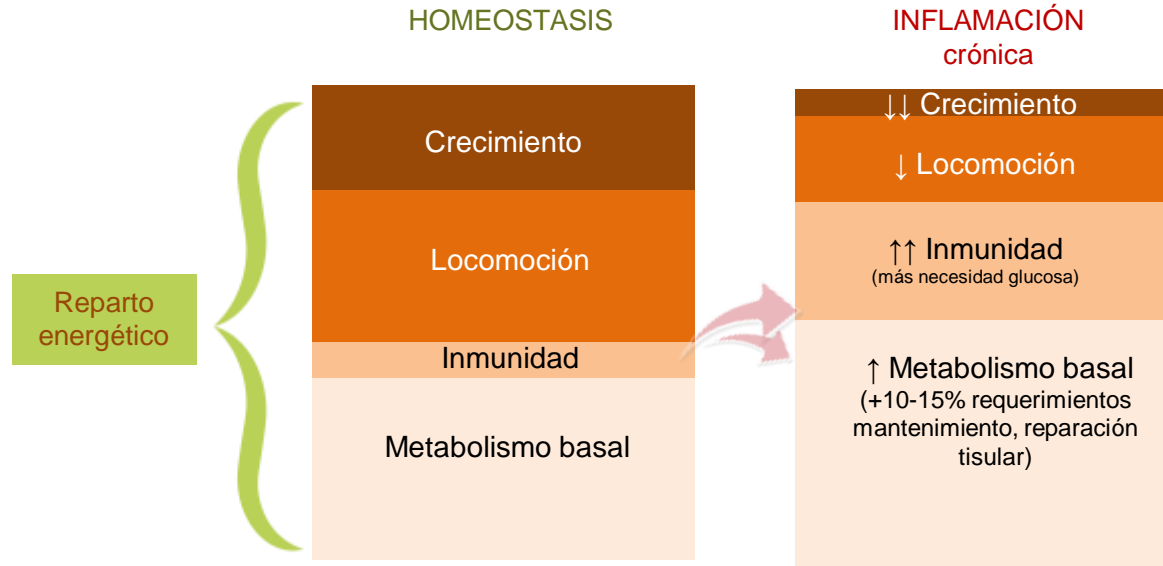
Il-8
Fagocitosis

Altamente prooxidativo

Destrucción tisular
Inflamación crónica

Inflamación sistémica

Consecuencias de la oxiinflamación sistémica



La inflamación implica un coste energético para la producción: desperdicia energía y disminuye la disponible para producción o crecimiento

Control oxiinflamatorio sistémico vía fenoles

Naturaleza de fenoles: ¿qué son?

Puntos de acción: ¿cómo y dónde actúan?

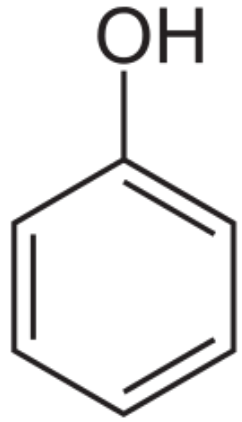
Mejora integridad oxidativa e inmunitaria



Fenoles

Parte de la actividad - antioxidante

Los volátiles simples son timol, carvacrol, mentol, eugenol



Fenol

dos acciones potenciales por parte de los fenoles

HAT (Hydrogen Atom donator) **aporta extra átomos de H** (de los grupos OH) a las cadenas portadoras de radicales inestables de ROO•

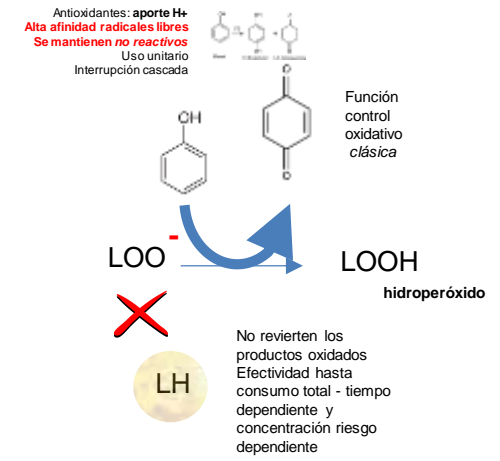
SET (Single Electron Transfer) – **reducción de los intermedios oxidados** aportando un electrón y reestabilizando el oxidado

Control cadena oxidación en lípidos *in vitro* e *in vivo*

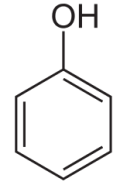
Estructura fenol confiere estabilidad y **no prolonga cascada oxidación***



Foti 2007; Tena et al 2020; Blando et al 2018



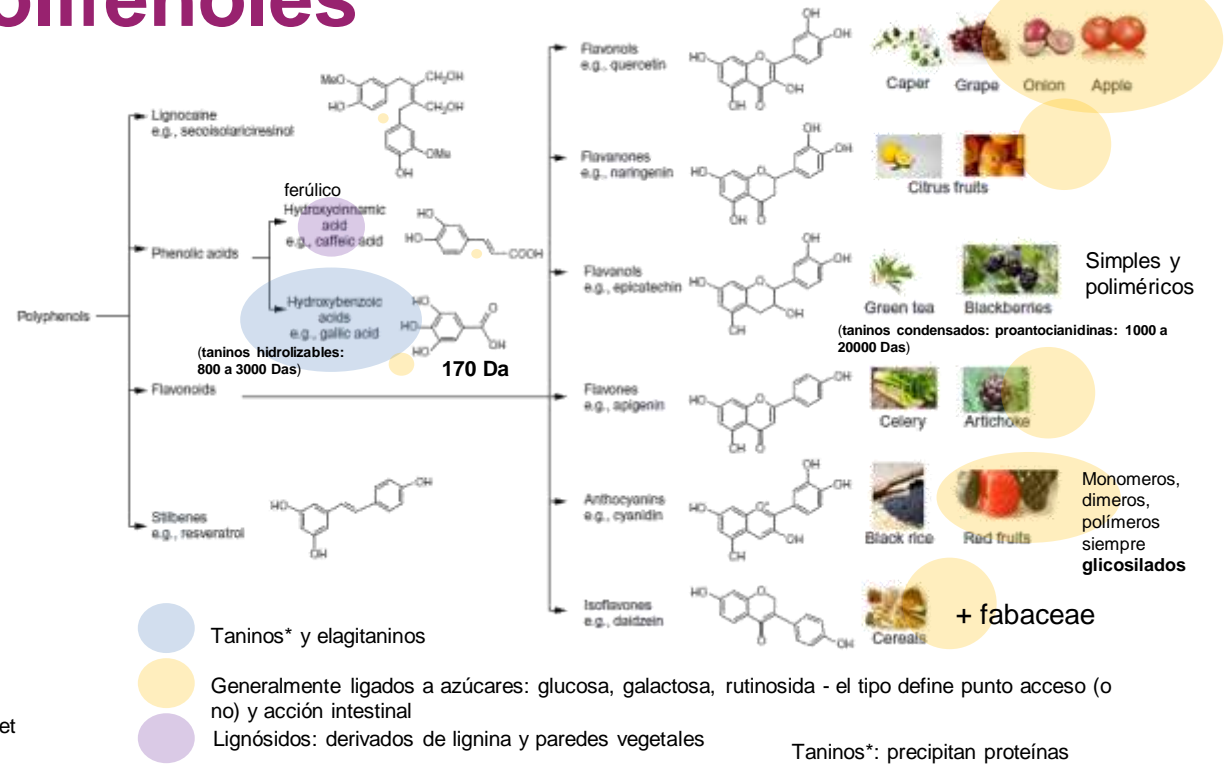
Polifenoles



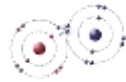
Fenol
carvacrol,
timol,
eugenol son
fenoles
volátiles



Nazzaro et
2019



Fisiología de los polifenoles



Efecto oxid mucosa



Absorción



Flora colon

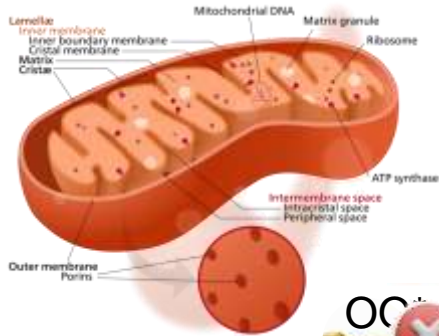


Efecto sistémico

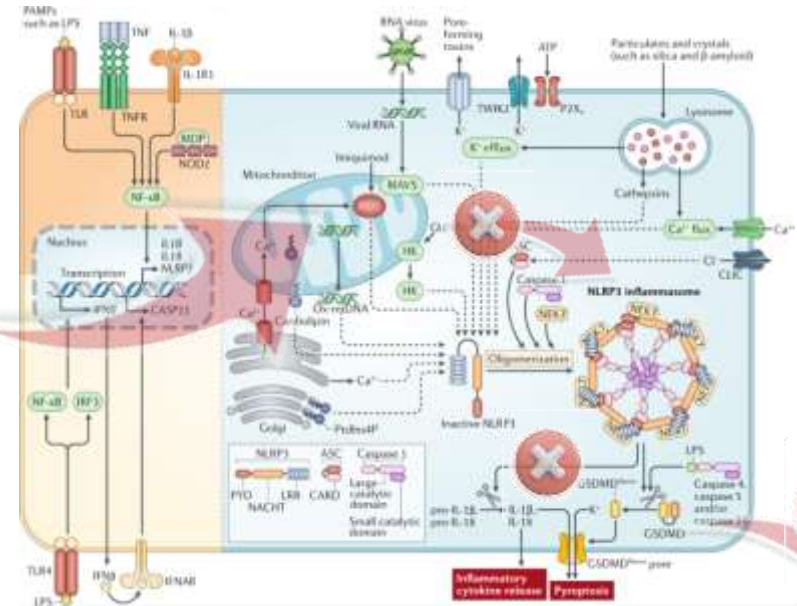
	Efecto oxid mucosa	Absorción	Flora colon	Efecto sistémico
Agliconas (monómeros sin glc)*	Yeyuno	Yeyuno	No	SI
Polímero corto (di, tri) con glc, mon con glc**	Yeyuno	Yeyuno	No	SI
Polímero corto - otro CHO***	Todo tracto	Metab - colon	SI	Potencial
Polímero largo (> 3 ud)****	Todo tracto	Metab - colon	SI	Potencial



Control oxiinflamación periférica por absorción fenoles



Producción ROS mitocondrial por riesgo oxidativo grasa



- IL-1β
- IL-6
- IL-8
- TNF-α
- IFN-γ



Inflamación sistémica

Control oxiinflamación periférica por absorción fenoles

Il-1b
Il-6
Il-8
TNF-a
IFN-g



Control destrucción generalizada

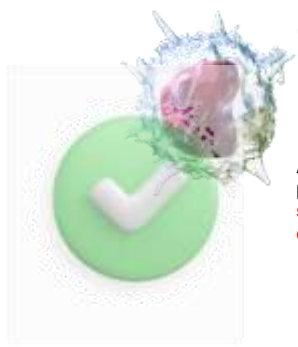


Il-8 proagregante neutrófilos

Generada por

Células dendríticas
Células M
Células presentadoras antígenos
Monocitos

Target **Monocitos**



Il-8
Fagocitosis

Alto control prooxidativo:
supervivencia
citoprotección



Superior integridad tisular

Mayor efectividad inmunidad celular

Menor duración de periodo de desafío



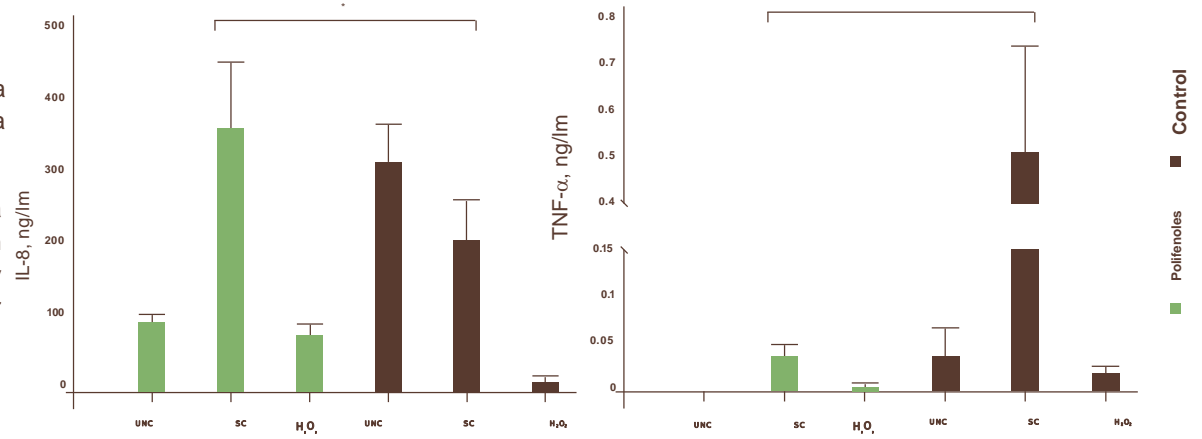
Perfil de citoquinas

El perfil de citoquinas –supernatantes- prueba el efecto inmunomodulador de polifenoles (ác fenólicos, hidrólisis):

Disminución TNF- α vinculado a control oxiinflamación

Aumento producción IL-8 directamente ligado a **viabilidad monocitos**, activación y respuesta metabólica antioxidante: respuestas más efectivas

Disminución de TNF- α (oxiinflamación sistémica), requerida para la apropiada respuesta celular en tejido diana. Un nivel basal de TNF permite un control inflamatorio final y aún activar la capacidad monocítica, con menor destrucción tisular



Nota: SC estimulados con LPS y ConA (SC, 1y 5 μ g/ ml, respectivamente) de estímulo inflamatorio



Polifenoles realizan control de oxiinflamación e incrementan rápida reactividad ante desafíos

Inflamación intestinal – acción local/ efectos sistémicos

El sistema de comunicación intestinal

Receptores inflamatorios

Modulación inflamatoria vía fitogénicos

Respuestas fisiológicas locales sistémicas

Algunos beneficios inflamatorios y zootécnicos



Comunicación intestinal

Box 1 | Factors sensed in gut lumen and known associated receptors

Nutrients and food components

The taste receptors: simple sugars and artificial sweeteners, the sweet taste receptor, T1R2–T1R3; amino acids, the umami (savory) receptor, T1R1–T1R3; the bitter receptor family, T2Rs; the sour (acid) receptor, PKD2L1

Carbohydrates: T1R2–T1R3, SGLT1, T1R3 (not dimerized with T1R2)

Protein breakdown products (peptides and amino acids): CaSR, LPAR5 known as GPR92 and GPR93, GPRC6A, T1R1–T1R3

Free fatty acid receptors: free fatty acid receptors 1–3, GPR119, GPR120

Phytochemicals (specific chemical entities of herbs and spices): transient receptor potential (TRP) receptors, including TRPV1, TRPV2, TRPV5, TRPV6, TRPA1, TRPA2 (PKD2L1); the bitter receptor, T2R; olfactory receptors

Mechanical distortion, stretch and tension

Mechanosensitive channels of nerve endings and enteroendocrine cells

Other physicochemical attributes

Temperature, osmolarity, acidity

Internal secretions

Bile acid receptors, TGR5

Bacteria, viruses, fungi, protozoa and helminths: their antigens and products

Pattern recognition receptors: Toll-like receptors 1–9, NOD1, NOD2

T-cell receptors: peptides, lipopolysaccharides, vitamin B metabolites

Toxins and emetogenic compounds

Receptors for emetogenic toxins on 5-hydroxytryptamine-containing enteroendocrine cells in the stomach and proximal small intestine

Receptors for advanced glycation end products

nature
REVIEWS
The gut as a sensory organ

Acción **captadora glucosa en intestino**: glucosa y edulcorantes, estimulación T1R2, T1R3



Acción **fisiológica - div celular criptas intestinales y mitogénesis fetal** – incremento superficies absorción (butírico) y desarrollo div celular (nucleótidos) + **Control inflamatorio** (butírico – receptores)



Acción **inmunorreguladora y moduladora inflamación**: ante exceso reactividad, acción sobre **receptores inflamatorios TRPV1, TRPA1, TRPM8** - infrarregulación inmunidad innata y potenciación inmunidad adquirida



Acción **inmunoestimulante**: funcionalidad de PAMPs (pathogen associated molecular patterns) sobre receptores Dectin 1, NOD, DCSign en intestino

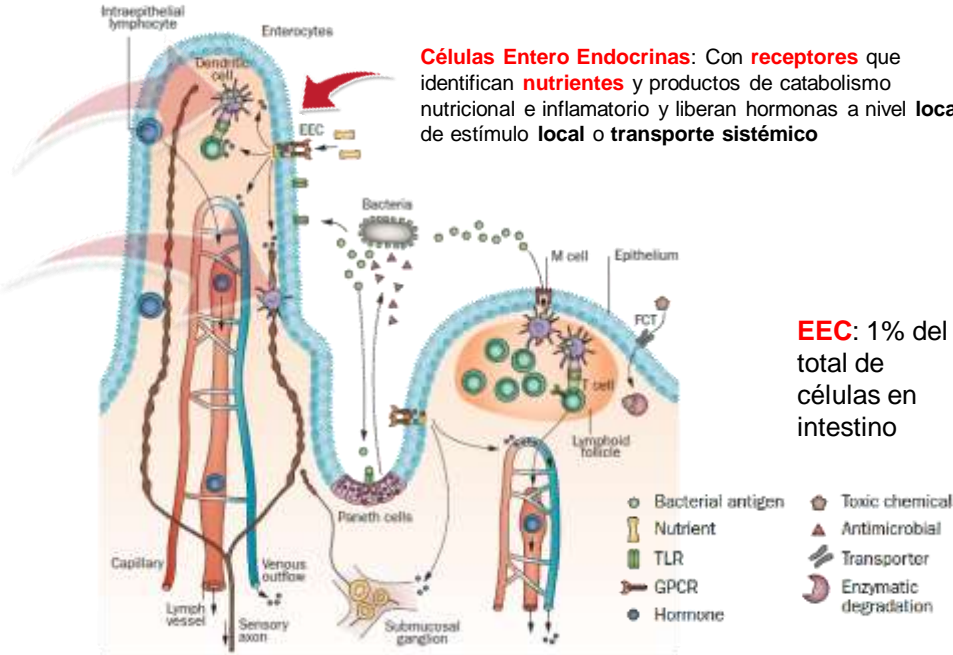


Furness et al 2013



Mecanismo simplificado de comunicación

Células dendríticas:
estimulación por liberación citoquinas y metabolitos por EEC, también poseen **receptores**, incluidos TRP



Furness et al 2013



Sensores intestinales - especificidad nutrientes y no nutrientes

Componentes	Azúcares, edulcorantes	Carbohidratos	Peptonas y AA	AG libres	fitomoléculas
Receptores	T1R2-T1R3	T1R2-T1R3, SGLT1	CaSR, GPR9s, T1R1-T1R3, GPRC6A	FFA rec. 1-3, GPR 119, GPR 120	Receptores TRP



TRPV1
(daño, calor)



TRPV3



TRPV3
(temp, metab omega 3 - desencadena dolor amplificando la respuesta V1)



TRPA1



TRPV2
+GPR119, 55



TRPA1
(chemo, dolor, sensor frío – amplifica daño en coordinación con V1)



TRPM8
(frío, mentol – amplifica daño en coordinación con V1)



TRPP2



TRPV1
TRPA1

Rol en respuesta a dolor frente mediadores inflamatorios endógenos

Mcperson et al 2005;
Salazar et al 2008;
Grandl et al 2010;
Furness et al 2013;
Premkumar 2014;
Klein et al 2015;
Cseko et al 2019;
Legrand et al 2020

Receptores: no expresados a lo largo de todo el tracto intestinal – aunque no sólo en el intestino- y cooperando en coordinación (heterocanales)



Inflamación e inmunidad - TRP

Sensores. TRP Transient Receptor Potential channels (TRP channels) - canales iónicos en membrana plasmática

- TRPC - canonical
- TRPV - vainilloide
- TRPM - melastatina
- TRPN - no mecanico-receptor potencial C
- TRPA - anquirina
- TRPP - policístico
- TRPML - mucolipina



TRPV1

Estimulado por
Dolor
Presión
Temperatura
Principios activos **Picantes**
Metabolitos químicos **inflamatorios**
Ácido (H⁺)

canales TRP : involucrados en MECANISMOS DE **HOMEOSTASIS INFLAMATORIA**

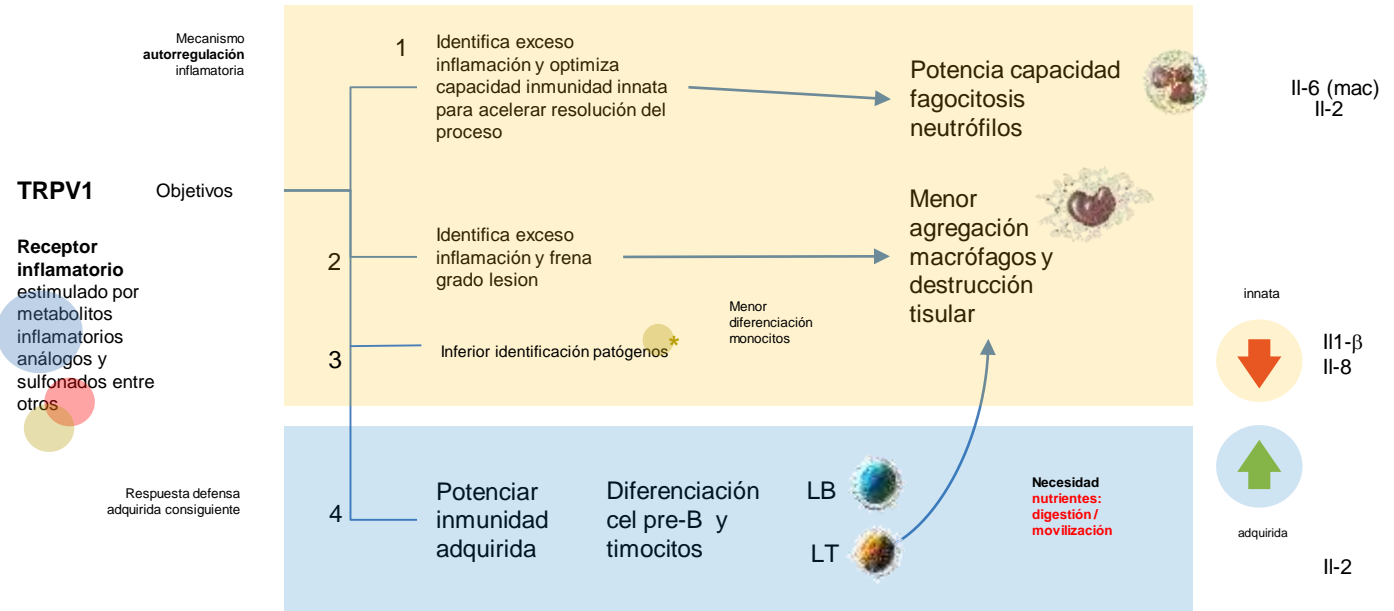
TRPA1, TRPV3 – **amplificadores** de V1, reduciendo lindar de sensibilidad



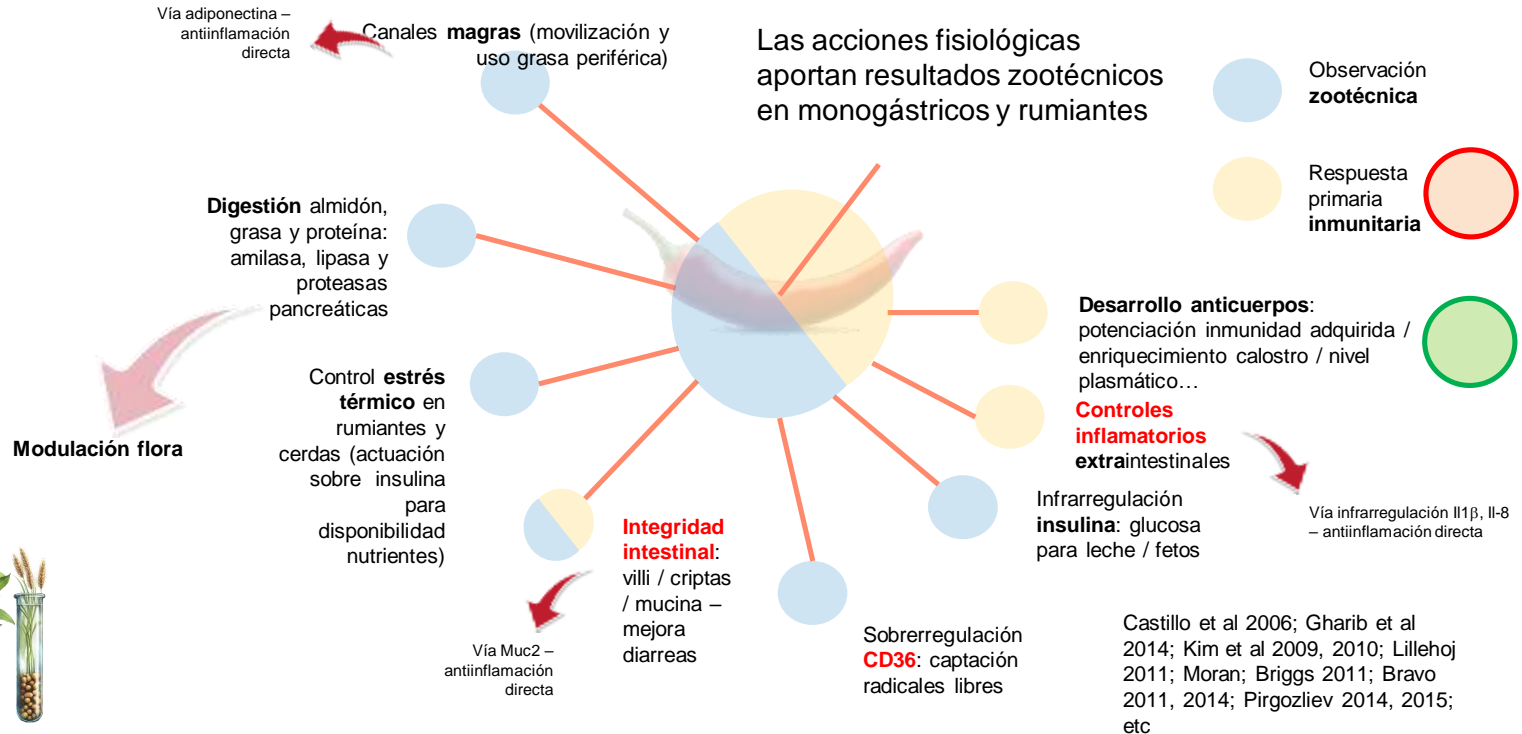
Receptores: expresión variable a nivel corporal
Diferentes receptores requieren diferentes estímulos y cooperan en coordinación

Estimulación y efectos suprarreguladores genéticos es tiempo dependiente

Inflamación e inmunidad – respuestas a estimulación TRPV1



Variadas respuestas zootécnicas por estimulación intestinal



Control inflamación: VDR

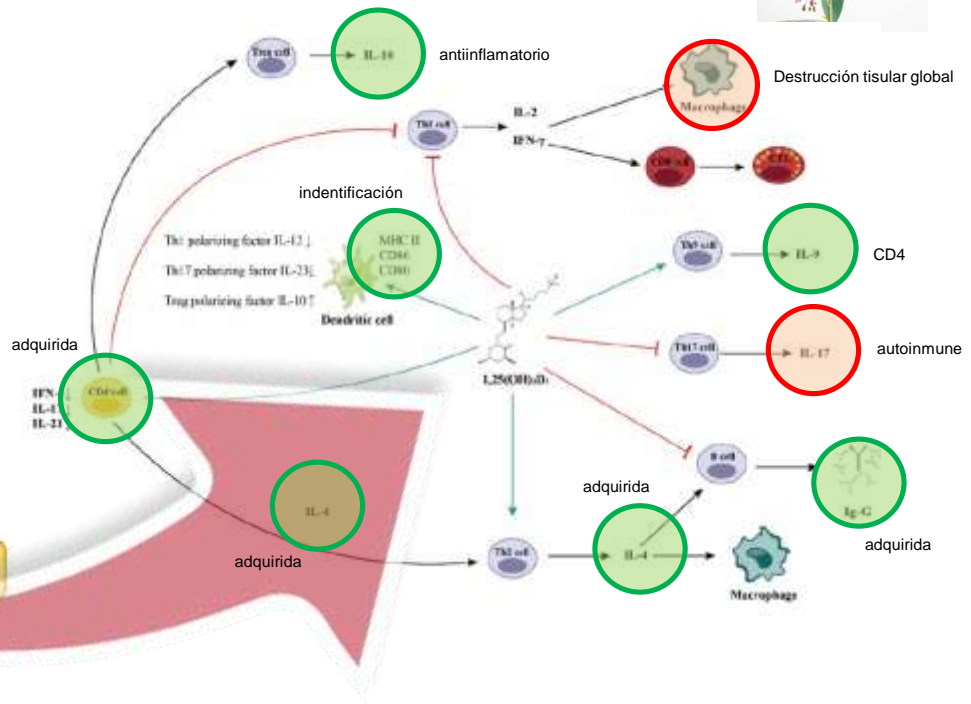
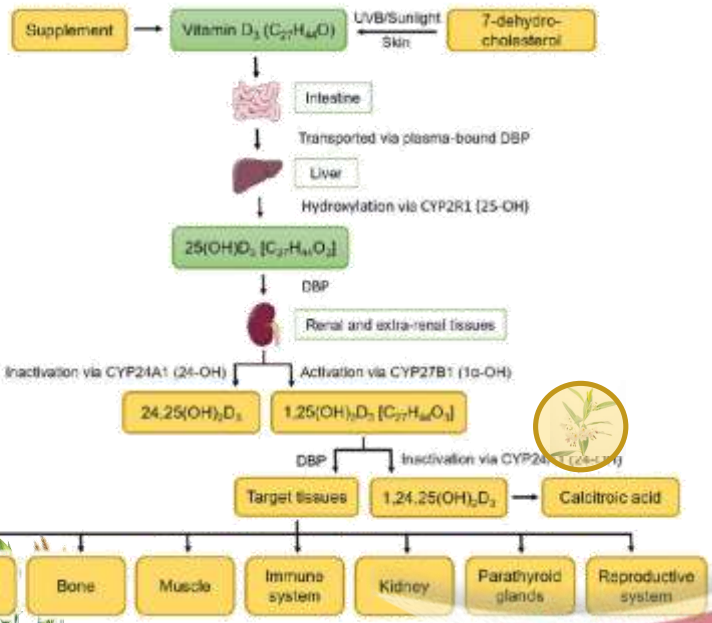
1,25-(OH)₂CC de origen natural

Receptores VDR en citosol

Respuestas fisiológicas celulares y sistémicas

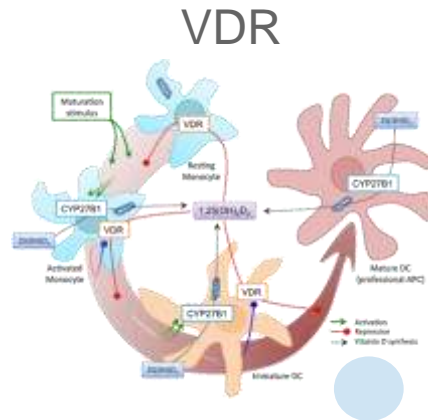


Vías absorción y metabolismo



Control inflamación vía VDR

Sensores. Vitamina D receptores



Infrarregulación de

NLRP6

Inflamasoma propagador de respuesta innata destructiva

Control inflamatorio sistémico:

Il-1 β , Il-8

Potenciación antiinflamatoria mucosal y sistémica: Il-10

Respuestas fisiológicas reproductivas

Receptores: expresión presente en citosol de todas las células de todo el organismo

Receptores VDR permiten control inflamatorio de inflamasoma a nivel intestinal y sistémico

Yang et al 2021

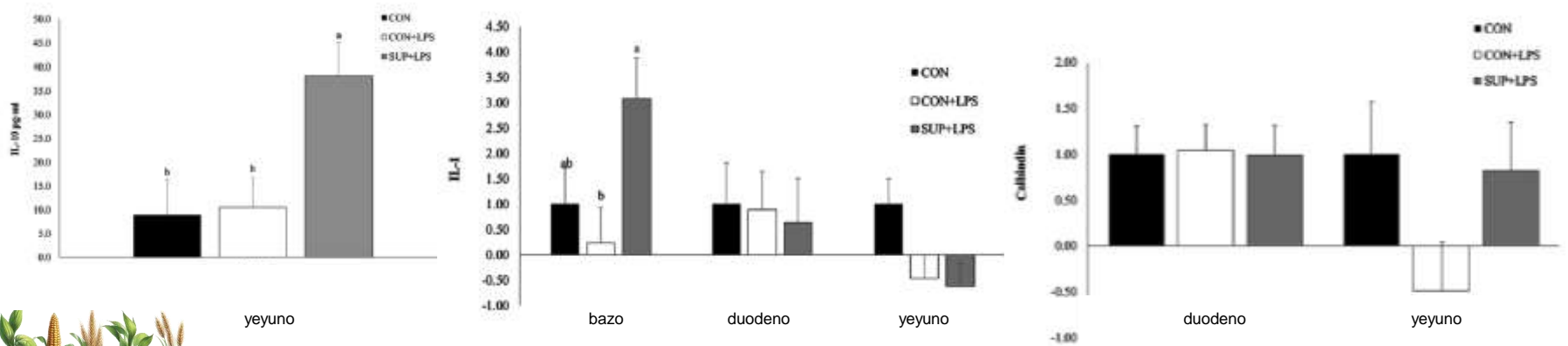
Alta absorción vitamina D permite control inflamatorio mediado por inflamasoma NLRP6 de forma rápida



Inflamación - VDR



Efectos antiinflamatorios yeyunales en broiler (suppl 1,25(OH)2D3, 5 mg/ t), expresión mRNA, consecuencias transportador Ca



21 d edad, suppl LPS, análisis 4 h post., n=8

Mensajes a recordar

- La oxidación de las grasas no protegidas conlleva una pérdida de valor dietético y desencadena respuestas inflamatorias: **oxiinflamación**.
- Los fitogénicos polifenólicos ejercen principalmente un efecto **antioxidante**, pero su capacidad y ámbito dependen de la naturaleza del ingrediente
- Los fitogénicos especiados poseen una capacidad estimulante intestinal vía receptores TRPV1, copiando **metabolitos inflamatorios**. Las respuestas se observan a nivel local y sistémico e incluyen múltiples acciones en su búsqueda de nutrientes.
- Los glucósidos de vitamina D (1,25(OH)CC permiten un efecto de control inflamatorio en citosol de forma directa mediante estimulación del **receptor VDR**. Sus efectos permiten un ahorro de nutrientes de forma generalizada





Alguna
pregunta?

