



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

Papel de los polifenoles en la EII: nuevas propuestas relacionadas con el microbioma y con el succinato.

Lucía Chaves Blanco



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

Papel de los polifenoles en la EII: nuevas propuestas relacionadas con el microbioma y con el succinato.

Departamento de Farmacología y Farmacoterapia

Grado en Farmacia

Autora: Lucía Chaves Blanco

Tutora: Virginia Motilva Sánchez

TRABAJO FIN DE GRADO

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Sevilla, 13 de Junio de 2019

ABREVIATURAS

AGCC: ácidos grasos de cadena corta

AP-1: proteína activadora-1

CAT: catalasa

CLR: receptores de lecitina tipo C

COX-2: ciclooxigenasa-2

CU: colitis ulcerosa

EC: enfermedad de Crohn

ECEH: *Escherichia coli*
enterohemorrágica

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

ERO: especies reactivas de oxígeno

FAD: flavín adenín dinucleótido

GPx: glutatión peroxidasa

GR: glutatión reductasa

GSH: glutatión reducido

HIF-1 α : factor 1 α inducible por hipoxia

IFN: interferón

IL: Interleucina

JAK/STAT: janus cinasas transductores
de la señal y activadores de la
transcripción

MAPK: proteína quinasa activada por
mitógeno

NF κ B: factor nuclear κ B

NK: Natural Killer

NLR: receptores tipo NOD

Nrf2: factor 2 eritroide nuclear

PAMP: patrones moleculares
asociados

PHDs: prolil-hidroxilasas

PRR: receptores de reconocimiento de
patrones

RLR: receptores tipo RIG-1

SDH: succinato deshidrogenasa

SOD: superóxido dismutasa

SUCNR1: receptor de succinato

TIR: receptor IL-1 citoplasmático

TLR: receptores tipo Toll a patógenos

TMF: trasplante de microbiota fecal

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

RESUMEN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se caracteriza por ser un trastorno crónico inflamatorio que afecta al tracto gastrointestinal. Se clasifica a su vez en dos tipos: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Actualmente es una enfermedad cuya prevalencia e incidencia está en aumento, por lo que surge la necesidad de investigar y evaluar nuevas dianas terapéuticas como alternativa al tratamiento convencional. Por ello, este estudio se centra en tres elementos diferentes, polifenoles, succinato y microbioma, con el objetivo de comprender sus posibles mecanismos de acción y las ventajas que pueden aportar a la terapéutica de la enfermedad. Los polifenoles intervienen en múltiples rutas de señalización relacionadas con la inflamación, además de poseer propiedades antioxidantes, por lo que sería de interés profundizar en el uso de estos compuestos naturales durante la enfermedad. Respecto a la microbiota intestinal, su desequilibrio se asocia con el desarrollo de EII, por lo que el uso de probióticos y prebióticos en el tratamiento de la enfermedad, así como la técnica del trasplante de microbiota fecal está en investigación. Por último, el succinato es un metabolito del ciclo de Krebs que actualmente despierta interés por su relación con el mecanismo inflamatorio. Se observa una acumulación de este metabolito en pacientes con Enfermedad de Crohn y se valora la posibilidad de sintetizar antagonistas del receptor de succinato (SUCNR1) para tratar la respuesta inflamatoria.

Así pues, en esta revisión bibliográfica se detallan las nuevas propuestas terapéuticas relacionadas con polifenoles, microbioma y succinato que actualmente están en investigación para, en un futuro, mejorar el tratamiento de la enfermedad.

Palabras clave: EII, polifenoles, succinato, microbiota.

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN | 5 |
| 1.1. Sistema de defensa del tracto gastrointestinal | 5 |
| 1.2. Microbioma intestinal | 7 |
| 1.3. Polifenoles | 9 |
| 1.4. Succinato | 11 |
| 2. OBJETIVOS | 14 |
| 3. MATERIALES Y MÉTODOS | 15 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 16 |
| 4.1. Polifenoles y EII | 17 |
| 4.1.1. Estrés oxidativo en EII y polifenoles | 18 |
| 4.1.2. Polifenoles y capacidad antiinflamatoria | 20 |
| 4.2. Microbioma y EII | 22 |
| 4.3. Succinato y EII | 27 |
| 4.4. Polifenoles, microbioma y succinato | 29 |
| 4.4.1. Polifenoles y microbioma | 30 |
| 4.4.2. Succinato y microbioma | 31 |
| 5. CONCLUSIONES | 32 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA | 33 |

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se define como un trastorno crónico en el que se ve afectado el tracto gastrointestinal y que se caracteriza por presentar una alteración en la función de la barrera epitelial y una inflamación de la mucosa (Meroni et al., 2018).

La EII se clasifica a su vez en Colitis Ulcerosa (CU) y en Enfermedad de Crohn (EC). Ambas formas comparten algunas características clínico-patológicas y difieren en otras. CU afecta principalmente a las capas de mucosa del colon o recto, mientras que, EC puede darse en cualquier zona del tracto gastrointestinal (Martin y Bolling, 2015). Actualmente, la etiología no es del todo conocida, aunque se conoce que factores genéticos, inmunológicos y ambientales pueden contribuir a su desarrollo. Se podría decir que es una enfermedad multifactorial (Pithadia y Jain, 2011).

La prevalencia e incidencia de esta enfermedad ha ido aumentando en los últimos años siendo mayor en países desarrollados e industrializados (Moura et al., 2015).

El tratamiento actual de esta enfermedad se basa en el uso de aminosalicilatos, corticosteroides, agentes inmunosupresores, terapia biológica y antibióticos. El objetivo de este tratamiento es inducir y/o mantener la remisión de la enfermedad, evitar las posibles complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente (Pithadia y Jain, 2011).

1.1. Sistema de defensa del tracto gastrointestinal

Se debe destacar la importante función que desempeñan el sistema inmune innato y adaptativo en la patogénesis de la EII. El sistema inmune innato está constituido por los siguientes elementos: barreras físicas (por ejemplo, la capa de epitelio que cubre la mucosa intestinal), células fagocíticas, células dendríticas, células Natural Killer (NK), citocinas, proteínas relacionadas con la inflamación (por ejemplo, proteínas C reactiva), péptidos antimicrobianos y receptores de reconocimiento de patrones (PRR). Es la respuesta innata la que se activa en primer lugar ante la entrada de un agente extraño. Sin embargo, durante la EII, la mayoría de estos elementos se encuentran alterados,

contribuyendo a la inflamación continuada y descontrolada de la mucosa intestinal (Basso et al., 2014).

El intestino cuenta con un importante sistema de defensa, la barrera intestinal. Está compuesta por diferentes elementos (Fig. 1), y su objetivo es evitar la entrada de patógenos, toxinas y productos nocivos, entre otros. Es, además, un componente crucial para mantener el sistema inmune y para la adquisición de tolerancia hacia los antígenos de la dieta y microbiota intestinal (Salvo-Romero et al., 2015).

Entre los componentes de la barrera intestinal, la capa de moco, secretada por las células caliciformes, ejerce un papel importante en la homeostasis del intestino. Un bajo espesor de esta capa de moco se asocia con una mayor entrada y adherencia de bacterias en el epitelio intestinal, lo cual podría contribuir al desarrollo de la enfermedad. Además, se ha demostrado en diversos estudios que el déficit en ratones del gen MUC2 (responsable de la expresión de mucinas) se asocia con una mayor cantidad de citocinas proinflamatorias, el desarrollo de colitis y un aumento del riesgo del cáncer colorrectal (Wallace et al., 2014).

El mecanismo de defensa que ejercen las células caliciformes se ve reforzado por las células de Paneth mediante la secreción de péptidos antimicrobianos. Estos péptidos actúan rompiendo la superficie de la membrana bacteriana, lo cual permite regular el equilibrio entre bacterias patógenas y comensales (Yap y Mariño, 2018).

Otro mecanismo de defensa presente en el tracto gastrointestinal son las uniones estrechas que refuerzan las células epiteliales del intestino. Estas uniones están compuestas por unas proteínas, ocludina y zonulina y tienen la función de mantener la integridad de la barrera y regular el paso de moléculas. Diversos estudios sugieren que la expresión alterada de las proteínas que constituyen las uniones estrechas puede estar implicada en el desarrollo de la inflamación intestinal (Landy et al., 2016).

Las células epiteliales también son elementos de la barrera epitelial intestinal, por lo que intervienen en el sistema de defensa. Éstas son responsables de la absorción de nutrientes e iones en el intestino y de la protección ante la entrada de patógenos. En caso de que se produjera una amenaza externa, se activarían los PRR de las células epiteliales y se daría lugar a la síntesis de proteínas proinflamatorias. Además, las células epiteliales pueden ser susceptibles durante la EII a una mayor tasa de apoptosis, disminuyendo así el mecanismo de defensa intestinal (Basso et al., 2014).

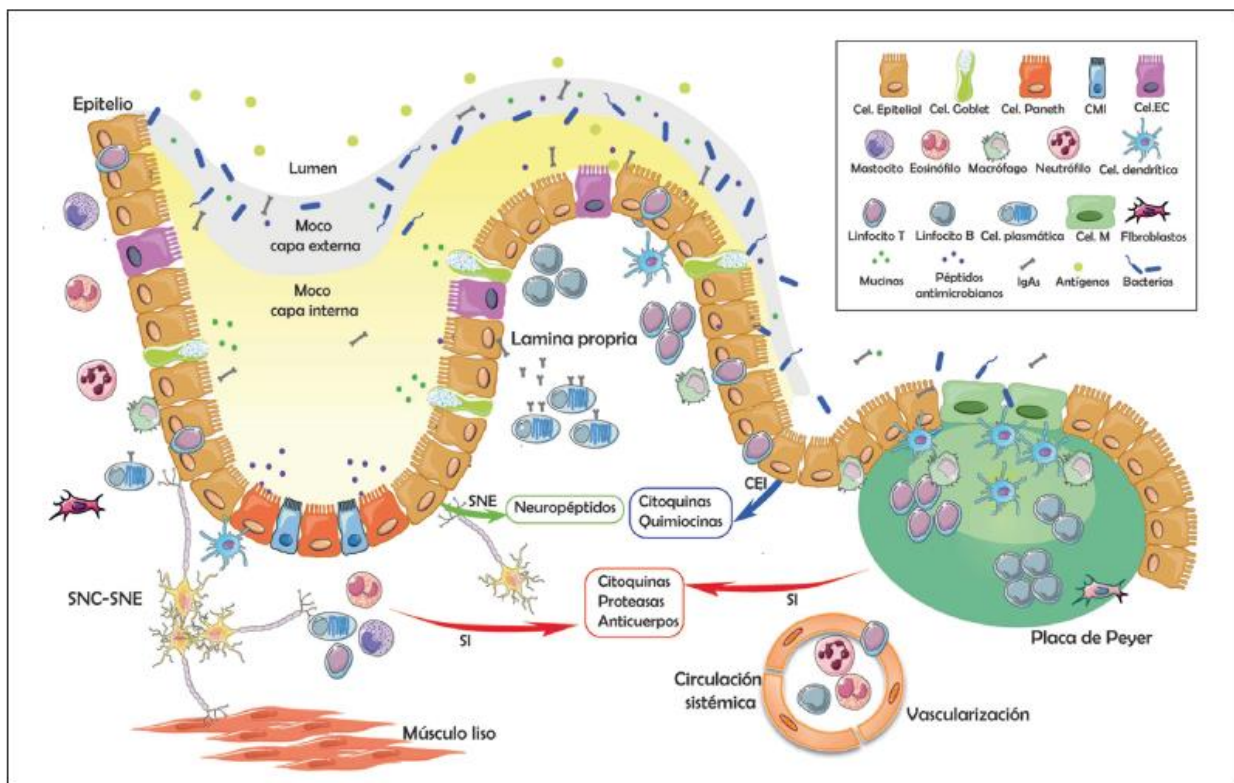


Figura 1. Componentes y anatomía de la barrera intestinal. Tomada de Salvo-Romero et al., 2015.

En pacientes con EII, esta barrera intestinal está alterada, y como consecuencia, se produce un aumento de la permeabilidad de la mucosa y un mayor contacto con antígenos, lo cual altera la respuesta inmune.

1.2. Microbioma intestinal

Durante los tres primeros años de vida de un individuo, la composición y estabilidad de la microbiota intestinal está fuertemente influenciada por factores externos, incluyendo el tipo de parto (cesárea o parto natural) y otros factores que

suceden después, como por ejemplo, la alimentación (lactancia materna o artificial). Posteriormente a los tres años, la microbiota intestinal es bastante similar a la de un individuo adulto en cuanto a estabilidad, pero aún pueden tener lugar modificaciones, debidas, por ejemplo, a la toma de antibióticos, al estrés, procesos infecciosos, hábitos de vida... Estas modificaciones podrían influir negativamente sobre la salud, tanto en la infancia como en la edad adulta. En la edad avanzada, la composición de la microbiota con respecto a individuos más jóvenes presenta mucha menos diversidad, las diferencias son más significativas. Algunas de las observaciones realizadas por investigaciones de la microbiota intestinal en adultos son: baja cantidad de Firmicutes y abundancia de Bacteroidetes (Serra et al., 2018).

Respecto a la composición de la microbiota intestinal, esta se constituye por bacterias, virus, hongos y protozoos, aunque principalmente bacterias. Los microorganismos que habitan el tracto gastrointestinal son, en su mayoría, anaerobios, aunque podemos encontrarlos también aerobios. Las principales especies bacterianas que habitan en el tracto son las del filo Bacteroidetes (*Prevotella*, *Porphyromonas*), Firmicutes (*Clostridium*, *Eubacteria*) y Actinobacteria (*Bifidobacterium*). Otras especies que podemos encontrar son las del género *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Escherichia coli*, aunque en menor proporción (Riaz-Rajoka et al., 2017).

La comunidad microbiana que alberga el tracto gastrointestinal es diversa y específica del hospedador. En situación de homeostasis, la relación que se establece entre el hospedador y la microbiota es mutualista. De hecho, la microbiota intestinal se considera esencial para el estado de salud del hospedador. Sin embargo, una ruptura de ese equilibrio, conocido como disbiosis, podría contribuir al desarrollo de enfermedad (Gorkiewicz y Moschen, 2018).

La microbiota intestinal ejerce una importante función en la regulación energética y metabólica del ser humano, pues proporciona hasta el 10% de nuestras calorías consumidas diariamente (Gorkiewicz y Moschen, 2018). A través de la fermentación de los alimentos, la microbiota libera metabolitos y ácidos grasos de cadena corta, los cuales a su vez poseen propiedades antiinflamatorias y contribuyen al estado de homeostasis intestinal (Yap y Mariño, 2018).

La microbiota se considera, junto con los factores ambientales, genéticos e inmunológicos, un elemento importante en el desarrollo de la enfermedad inflamatoria intestinal, ya sea como mecanismo que predispone o protege frente al desarrollo de la inflamación intestinal (Basso et al., 2014).

1.3. Polifenoles

Recientemente, las investigaciones se han interesado en el estudio de las ventajas que ofrecen los polifenoles presentes en la dieta en relación con la prevención y el tratamiento de múltiples trastornos crónicos, tales como la enfermedad cardiovascular, la diabetes tipo II, la obesidad, la artritis, la EII, el Alzheimer y el Parkinson, entre otros (Serra et al., 2018).

Los polifenoles son metabolitos secundarios de las plantas muy abundantes en nuestra dieta. Entre sus funciones, cabe destacar que contribuyen a la pigmentación de las plantas, al crecimiento, la polinización y la defensa contra agresiones externas (Serra et al., 2018). Podemos encontrarlos principalmente en frutas, verduras, cereales, legumbres, aceite de oliva o chocolate, además de en bebidas como el té, café y el vino.

En común tienen que poseen una estructura fenólica. Si bien actualmente existen más de 8.000 variantes que difieren en la estructura, comparten una característica general, que es la presencia de un anillo de benceno unido a uno o más restos hidroxilo. A pesar de ser un grupo bastante amplio, podemos clasificarlo principalmente en dos categorías, flavonoides y no-flavonoides (**Fig. 2**) (Serra et al., 2018).

- **Flavonoides:** comparten una estructura en común que consiste en dos anillos de benceno unidos a través de una cadena lineal de tres carbonos, formando un heterociclo oxigenado (C₆-C₃-C₆) (**Fig.3**). Dentro de este grupo, encontramos varios subgrupos, que incluyen: flavonas, flavonoles, flavanoles, isoflavonas, flavanonas y antocianidinas.
- **No-flavonoides:** este grupo incluye compuestos con diferencias estructurales. A su vez se subdivide en tres grupos: ácidos fenólicos (C₆-C₁), lignanos (C₆-C₃-C₃-C₆) y estilbenos (C₆-C₂-C₆).

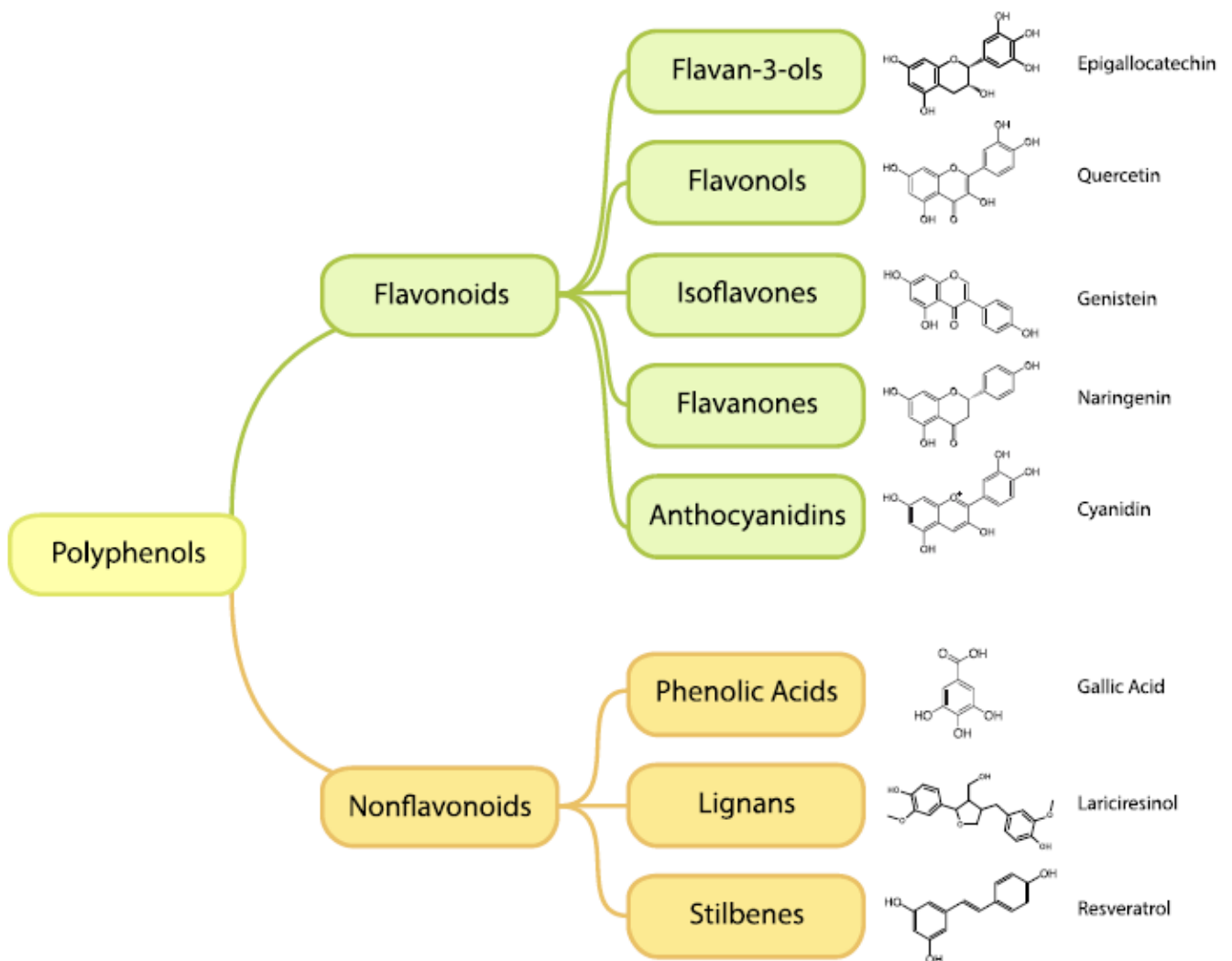


Figura 2. Clasificación de los polifenoles, junto con un compuesto típico de cada subgrupo. Tomada de Serra et al., 2018.

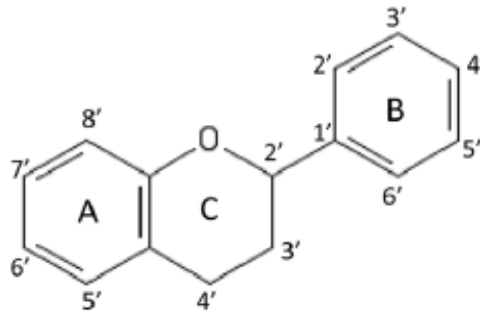


Figura 3. Estructura básica flavonoide. Tomada de Santhakumar et al., 2018.

Debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, los polifenoles tienen un gran interés en la prevención y tratamiento de la EII.

Sus propiedades antioxidantes se atribuyen directamente a su capacidad de capturar radicales libres, e indirectamente, a través de la interferencia con proteínas específicas en vías de señalización redox (Moura et al., 2015). El potencial antioxidante de los polifenoles está relacionado con la estructura de los mismos, pues depende del número y posición de los grupos hidroxilos en la molécula (Zhang y Tsao, 2016).

Por otro lado, los polifenoles actúan modulando un gran número de dianas relevantes en la inflamación. Entre los diversos mecanismos, reducen citocinas proinflamatorias, inducen las antiinflamatorias, inhiben la producción de óxido nítrico, inducen propiedades inmunosupresoras y células inmunes, e inhiben la actividad de COX-2 (Martin y Bolling, 2015).

1.4. Succinato

El succinato es un metabolito que interviene en el ciclo de Krebs en forma de anión succinato, reduce el FAD y permite la generación de energía mediante la fosforilación oxidativa (Li et al., 2015). Este ciclo está implicado en la respiración celular que tiene lugar dentro de la matriz mitocondrial.

En el intestino, existen dos fuentes de síntesis de succinato: las células del hospedador y la microbiota intestinal (Connors et al., 2019).

- ***Succinato derivado del hospedador.***

El succinato se forma a partir de la conversión del succinil coenzima A y después es oxidado a fumarato a través de la succinato deshidrogenasa (SDH) o a través del complejo II de la cadena de transporte de electrones, transfiriendo los electrones a la ATP sintasa.

Existen otras rutas de síntesis de succinato, por ejemplo, a partir del ácido- γ -aminobutírico y el glioxilato, que convergen con el ciclo de Krebs (**Fig. 4**).

En condiciones de hipoxia, el succinato se acumula dentro de la mitocondria como resultado de la actividad SDH revertida y de la inhibición de la cadena respiratoria. El succinato acumulado de forma inusual se transporta libremente al citosol, por lo que un exceso de succinato en el citosol es indicativo de bajos niveles de oxígeno.

A pesar de ser un metabolito intracelular, el succinato despierta interés en la EII debido a que se acumula en tejidos extracelulares en condiciones de inflamación y estrés.

- ***Succinato derivado de la microbiota intestinal.***

La diversa comunidad microbiana que alberga el tracto gastrointestinal produce succinato como un subproducto de la fermentación.

Los estudios sugieren que la microbiota intestinal es una fuente importante de producción de succinato, puesto que ratones ausentes de microbios intestinales mostraron niveles muy bajos de succinato en heces en relación a los ratones convencionales.

En el intestino, los mayores productores de succinato pertenecen a la clase Bacteroidetes, muy abundante en el microbioma humano. Sin embargo, el succinato suele encontrarse en baja concentración en la luz intestinal, debido a que rápidamente se transforma en un intermediario de la producción de propionato, un importante ácido graso de cadena corta.

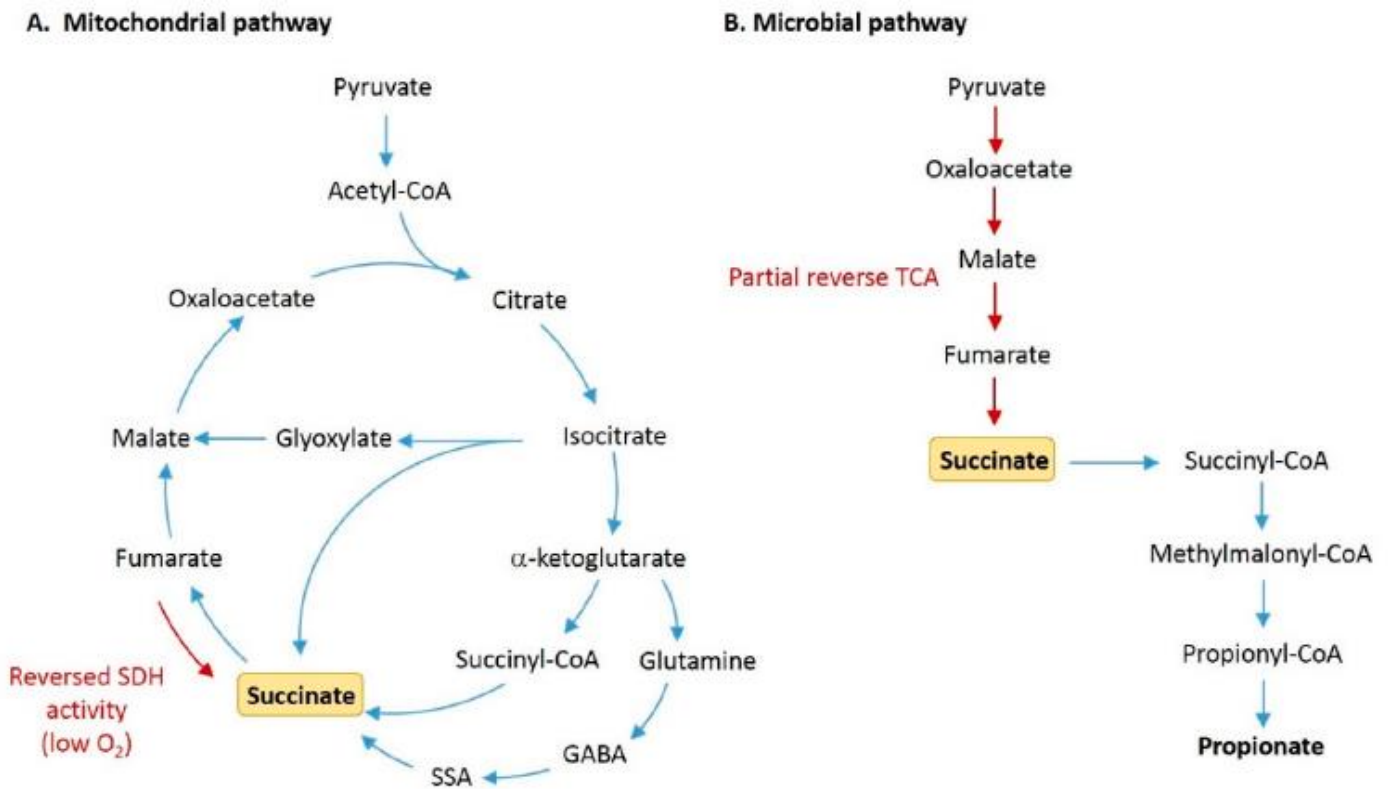


Figura 4. Vías de producción de succinato a través de las células del hospedador y de la microbiota intestinal. Tomada de Connors et al., 2019.

Diversos estudios sugieren una importante relación entre la acumulación de succinato y la señalización inflamatoria. Los mecanismos de acumulación del succinato se pueden comprender a través de la estabilización de HIF-1 α o a través de su receptor, SUCNR1 (Mills y O'Neill, 2014).

Las investigaciones sugieren un papel relevante del receptor succinato en la respuesta inflamatoria, y por tanto lo proponen como posible diana terapéutica en enfermedades que cursan con inflamación.

2. OBJETIVOS

En la última década se han realizado importantes avances en la terapia farmacológica de la EII, debido, en parte, a la introducción de fármacos biológicos y a la optimización de otros. Además, hoy en día disponemos de información mucho más avanzada sobre la enfermedad y su etiopatogenia.

En un principio, las investigaciones estuvieron muy centradas en el tratamiento farmacológico. Sin embargo, el tratamiento convencional presenta sus limitaciones, como, por ejemplo, la aparición de efectos adversos y recaídas como consecuencia de la duración de este y el hecho de que algunas personas son refractarias al tratamiento.

Actualmente existe un gran interés en la búsqueda de nuevos principios activos y dianas terapéuticas que puedan suponer una alternativa al tratamiento convencional. Así pues, este Trabajo Fin de Grado de carácter bibliográfico tiene como **objetivo general** evaluar las nuevas dianas terapéuticas y conocer moléculas potencialmente activas de origen natural; concretamente nos centraremos en el papel de los polifenoles, avanzando en mecanismos novedosos de actuación y así proponer alternativas farmacológicas útiles para el avance en la terapia de la EII.

Para alcanzar el objetivo general se han propuesto los siguientes **objetivos específicos**:

1. A partir de la literatura existente, evaluar datos recientes sobre el efecto antiinflamatorio y antioxidante de los polifenoles y las ventajas que supone introducirlos en la terapia de EII.
2. Conocer y comprender la relación que se establece entre el microbioma intestinal humano y enfermedades de diferente etiología, incluyendo la EII.
3. Evaluar el papel del succinato y su receptor en la respuesta inflamatoria y proponerlo como posible diana terapéutica en EII.
4. Analizar el papel potencial de los polifenoles en la regulación del microbioma y en el metabolismo del succinato.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar el presente trabajo de carácter bibliográfico, se ha llevado a cabo la búsqueda de información en bases de datos nacionales e internacionales, con la finalidad de encontrar artículos, documentos y datos de interés para el cumplimiento de los objetivos mencionados anteriormente.

En primer lugar, se acudió a la búsqueda de información en tesis doctorales de investigadores nacionales de las que se obtuvieron datos relevantes para la realización del trabajo.

A través del catálogo FAMA de la biblioteca de la Universidad de Sevilla, se pudo acceder a bases de datos internacionales, tales como PubMed y ScienceDirect.

En las bases de datos mencionadas anteriormente, las búsquedas se realizaron introduciendo palabras claves en inglés, como, por ejemplo: *colitis, polyphenols, gut microbiome, succinate, inflammatory bowel disease*, principalmente. Se utilizaron estas palabras de forma individual y combinada, por ejemplo: *microbiome and colitis, colitis and succinate, microbiome and polyphenols, etc.*

Gran parte de los artículos empleados para realizar el trabajo (32) se presentaban redactados en inglés. En su lectura, además de los propios conocimientos sobre el idioma, el estudio se apoyó en un diccionario Inglés-Español para la comprensión de los aspectos más técnicos o específicos.

Una vez que se recopilaron varios artículos, se seleccionaron aquellos que podían aportar una información más específica del tema a tratar. Así mismo, se estableció un filtro de fecha de publicación no superior a 10 años, con el fin de obtener datos de mayor actualidad. Posteriormente, se utilizó la base de datos Mendeley para realizar una compilación de los mismos y para la redacción de la bibliografía.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Actualmente, las investigaciones sugieren nuevas dianas terapéuticas como alternativa al tratamiento convencional de la EII. En este trabajo nos centraremos en tres componentes diferentes, los polifenoles, el microbioma y el succinato, que bien de forma aislada, pero también por su interacción, despiertan gran interés y se les relaciona con mecanismos reguladores de la inflamación en la EII.

Las células epiteliales del intestino están expuestas frecuentemente a diferentes estímulos externos. Por ello, células epiteliales y otras inmunes del intestino, tanto del Sistema Innato como del Adaptativo, se activan, produciendo citocinas y otros mediadores con el objetivo de reforzar y restaurar la barrera intestinal. Sin embargo, esta respuesta de defensa puede, en circunstancias especiales y pacientes determinados, perder propiedades y sufrir pérdida de tolerancia a las bacterias intestinales, por lo que se induce inflamación, tal y como ocurre en la EII, donde además se produce de manera incontrolada con episodios recurrentes y crónicos (Shimizu, 2016).

Los estímulos externos son varios, pero destacan los xenobióticos, los componentes microbianos y las especies reactivas de oxígeno, entre otros. Una vez activadas, las células epiteliales producen quimiocinas, que a su vez atraen células inmunes, como macrófagos y células dendríticas localizadas en la lámina propia. Estas células inmunes también son activadas y secretan citocinas proinflamatorias, incluida Interleucina-1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (Shimizu, 2016) **(Fig. 5)**.

Sin embargo, en la EII, este proceso inflamatorio no es solo local, sino que se caracteriza por ser, además, sistémico, con altas concentraciones de citocinas proinflamatorias circulantes, entre las cuales destacan IL-8, TNF- α e IL-1 β , además de IL-6 y, posiblemente IL-12 especialmente en EC, o IL-23 en CU, junto con otros marcadores de inflamación, incluyendo las proteínas C reactivas. Por otro lado, los niveles de citocinas antiinflamatorias, como IL-10 e IL-14 se encuentran reducidos. Se considera que esta situación es agravante e incluso desencadenante de la enfermedad (Kaulmann y Bohn, 2016).

Como consecuencia de la exposición de las células epiteliales a niveles elevados de citocinas inflamatorias, éstas son dañadas y eso provoca un deterioro de la barrera intestinal (Shimizu, 2016).

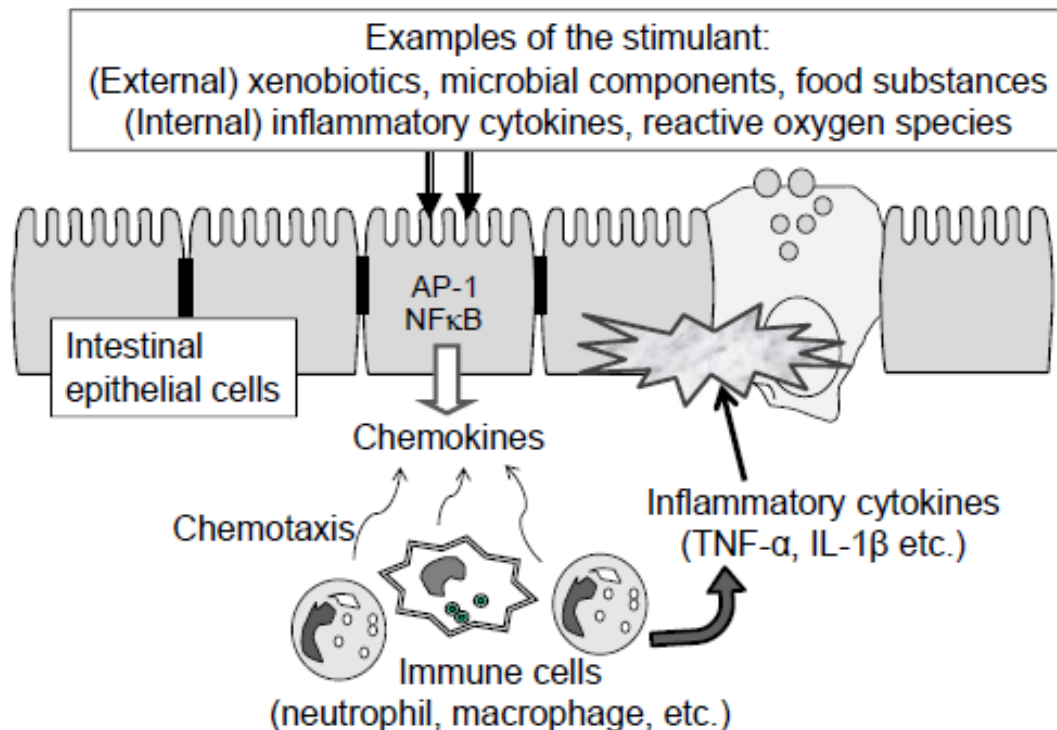


Figura 5. Vía principal de inflamación en el epitelio intestinal tras la estimulación por factores externos e internos. Tomada de Shimizu, 2016.

A continuación, se presentarán los aspectos más relevantes de los artículos revisados con el objetivo de comprender de qué manera, los tres componentes (polifenoles, microbioma y succinato), tienen un rol/pueden aportar avances en la farmacología de la EII.

4.1. Polifenoles y EII

Los polifenoles representan una gran familia de metabolitos secundarios de plantas con potente acción antioxidante. Los podemos encontrar formando parte de nuestra dieta, en alimentos como el chocolate, los cereales, la fruta y la verdura, entre otros.

En el campo de investigación de la EII, el interés por estos compuestos es cada vez mayor, debido a que diversos estudios indican una asociación entre los polifenoles y la disminución de los síntomas en la enfermedad (Kaulmann y Bohn, 2016).

Una vez que los polifenoles son ingeridos a través de la dieta, realizan un largo recorrido por el tracto gastrointestinal antes de ser absorbidos. Durante este recorrido, los polifenoles pueden ser sujetos de variaciones de pH, que pueden afectar a sus propiedades bioactivas, además de estar expuestos a otras modificaciones durante la absorción y metabolismo como son la glucuronidación, metilación y sulfatación. Algunos polifenoles pueden alcanzar el colon, bien sea en su forma original o una vez metabolizados, y, una vez allí, pueden sufrir una transformación microbiana por las bacterias colónicas. La actividad biológica de estos compuestos puede atribuirse a la molécula original pero aún más a sus metabolitos (Serra et al., 2018).

Un aspecto clave que hay que destacar de este amplio grupo de metabolitos es la biodisponibilidad que presentan, pues es importante para evaluar sus propiedades biológicas. Se ha estimado que, tras la ingesta de polifenoles, únicamente un porcentaje de entre el 1 y 10% del total es detectado en muestras de orina y plasma. Aunque en general este grupo de compuestos presenta una baja biodisponibilidad oral, algunos subgrupos de la clasificación principal difieren en este parámetro. Por ejemplo, la biodisponibilidad es particularmente baja en flavonas, mientras que es mayor en flavanonas y en las isoflavonas de la soja. Así pues, el consumo de entre 10-100 mg de un polifenol simple da como resultado una concentración en plasma que raramente supera el valor de 1 μM . Sin embargo, la baja biodisponibilidad de los polifenoles podría no suponer un problema en las enfermedades intestinales, ya que varios estudios sugieren que es en el intestino donde se concentran los niveles más altos de los polifenoles en el cuerpo humano (Serra et al., 2018; Tresserra-Rimbau et al., 2018)

4.1.1. Estrés oxidativo en EII y polifenoles

El estrés oxidativo se produce por un desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno (ERO) y las especies antioxidantes, a favor de las oxidantes, lo cual conlleva un daño molecular. El tracto gastrointestinal es el sitio principal de producción de compuestos pro-oxidantes. Esto se debe, principalmente a la presencia de una

abundante microbiota intestinal, a los alimentos y a las interacciones entre las células inmunes. Para eliminar las ERO, las células intestinales poseen sistemas enzimáticos y no-enzimáticos antioxidantes, entre ellos se incluye la superóxido dismutasa (SOD), el glutatión reducido (GSH) y la catalasa (CAT). Sin embargo, un exceso de producción de ERO podría agotar o reducir los sistemas de defensa antioxidantes, como ocurre en los pacientes con EII, en los que estos se encuentran disminuidos. En este contexto, estudios recientes sugieren que la administración de antioxidantes, poseedores además de una acción antiinflamatoria adicional, podría ser beneficiosa en el tratamiento de la enfermedad, ya que la inflamación podría ser consecuencia de las ERO y contribuir al incremento de las mismas (Moura et al., 2015).

Inicialmente, los efectos beneficiosos de los polifenoles se le atribuyeron a su capacidad de eliminar ERO, es decir, antioxidante. Actualmente, cada vez existe más evidencia de que sus beneficios están fuertemente relacionados con la capacidad de interferir con las vías de señalización redox (Serra et al., 2018). Puesto que se considera que el estrés oxidativo podría estar implicado en la etiología de la EII, los polifenoles, debido a sus propiedades, son propuestos para el tratamiento de la enfermedad.

Las investigaciones sugieren que el consumo de polifenoles en la dieta contribuye a la restauración de la homeostasis redox y al incremento de la actividad de enzimas antioxidantes (SOD, CAT, GPx y GR). La expresión de estas enzimas está regulada por un factor de transcripción denominado factor 2 derivado del eritroide nuclear (Nrf2). Nrf2 se activa a nivel celular por la presencia de ERO y se traslada al núcleo, donde regula las transcripciones de diversos genes que codifican las enzimas antioxidantes mencionadas anteriormente. La actividad antioxidante de los polifenoles se asocia a la capacidad de activar Nrf2, y, por lo tanto, de regular las enzimas antioxidantes (Zhang y Tsao, 2016) **(Fig. 6)**.

Por otro lado, los polifenoles ejercen un mecanismo de inhibición de la activación de la cascada NFκB, fuertemente implicada en el mecanismo inflamatorio, la respuesta al estrés, y la diferenciación y activación de células inmunes, entre otros. Por lo tanto, se considera que el uso de polifenoles en el tratamiento de la EII puede mejorar el equilibrio redox, reduciendo los niveles de ERO cuando las defensas antioxidantes se encuentran incrementadas y viceversa (Moura et al., 2015).

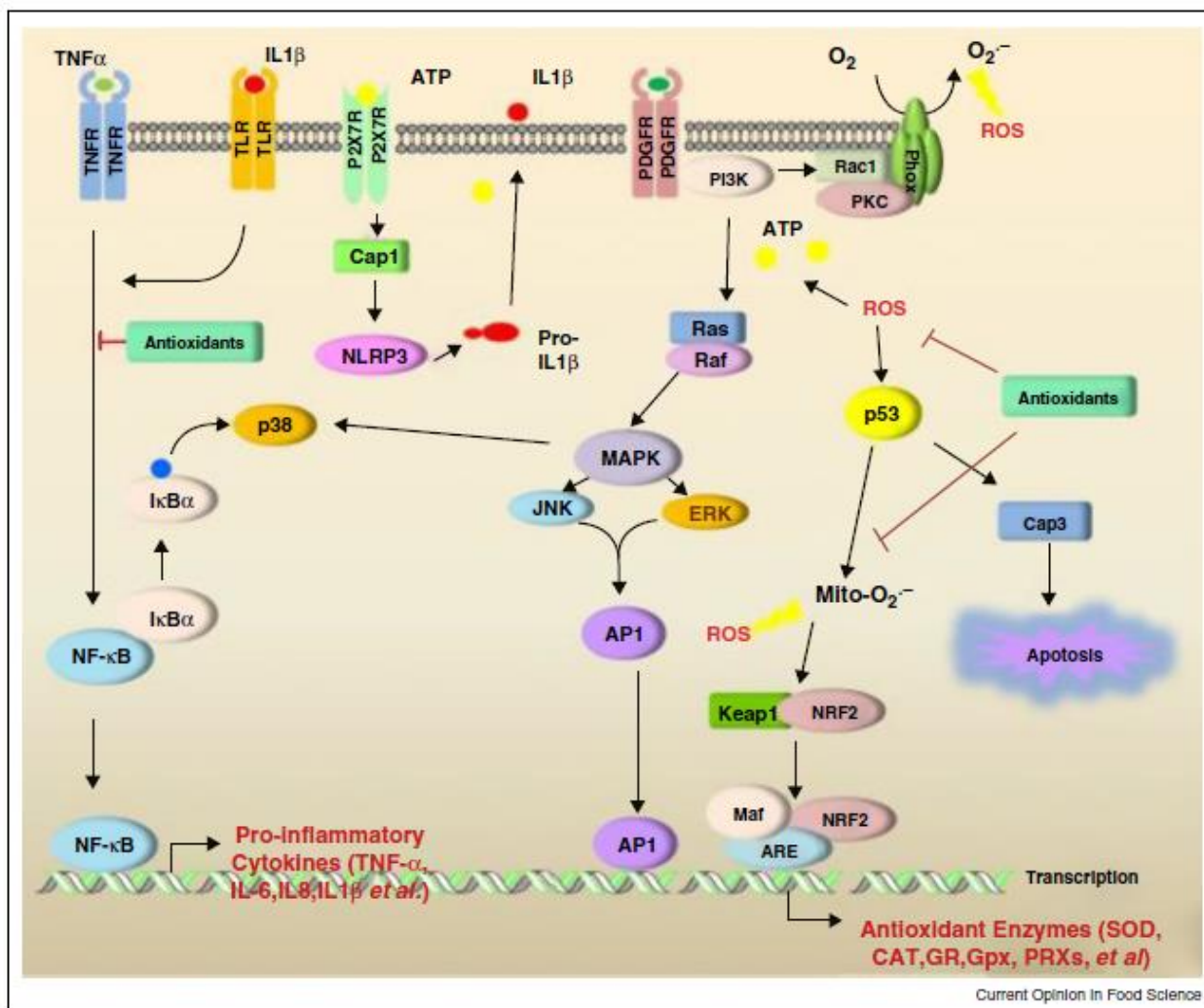


Figura 6. Resumen de las transducciones de señalización molecular reguladas por ERO. Tomada de Zhang y Tsao, 2016.

4.1.2. Polifenoles y capacidad antiinflamatoria

Debido a la potente acción antioxidante de estos compuestos, surgió un gran interés por descubrir qué nuevos beneficios podrían aportar para la salud. Así pues, se les atribuyó, entre otras, la capacidad antiinflamatoria, al actuar inhibiendo diversas vías implicadas en inflamación (Salaritabar et al., 2017).

Uno de los mecanismos implicados en la modulación de la reacción inflamatoria es a través de la regulación de vías de señalización mediadas por receptores. Un ejemplo de estos mecanismos es el relacionado con células inmunes moduladas por los polifenoles a través de receptores de reconocimiento de patrones (PRR), y de forma específica, a través de la subfamilia de receptores tipo Toll (TLR). Los PRR constituyen

un elemento clave del sistema inmune innato, pues tienen capacidad para reconocer patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y activar la inmunidad con el objetivo de proteger al hospedador y destruir al patógeno. Los PRR se clasifican a su vez en 4 familias: receptores tipo Toll (TLR), ya mencionados anteriormente, receptores tipo NOD (NLR), receptores de lecitina tipo C (CLR) y receptores tipo RIG-1 (RLR). Los receptores tipo Toll constituyen una clase de glicoproteína transmembrana, expresadas de forma constitutiva o inducible por diferentes tipos de células del tracto gastrointestinal, incluidas las células epiteliales intestinales, los macrófagos, las células dendríticas y las células T CD4+. Estos receptores tienen capacidad de reconocimiento de múltiples PAMP y se diferencian varios subtipos según su ubicación, ya sea en la superficie celular (TLR1, 2, 4, 5 y 6) o en compartimentos intracelulares, como endosomas y lisosomas (TLR3, 7, 8 y 9). Están formados por un dominio extracelular, implicado en el reconocimiento del patógeno, y un dominio intracelular que presenta homología con el receptor de IL-1 citoplasmático (TIR). El dominio TIR se encarga de reclutar diferentes moléculas de señalización, que finalmente promoverán la transcripción de genes implicados en la respuesta inflamatoria e inmune frente al patógeno. La activación de los TLR, genera señales que convergen en la migración de factores de transcripción al núcleo celular, entre ellos, NFκB. Una vez en el núcleo, se activa la expresión de genes para la síntesis de mediadores proinflamatorios, generando por tanto una respuesta inflamatoria cuyo objetivo destruir los patógenos (Guarner, 2011; Serra et al., 2018).

Sin embargo, una sobreexpresión de estos receptores puede producir un exceso de producción de mediadores de la inflamación, tales como las citocinas y la ciclooxigenasa-2, y como consecuencia, producir inflamación. Dado que estos receptores se expresan en gran cantidad en células epiteliales e inmunes del intestino, este mecanismo podría desempeñar un papel importante en la regulación del proceso inflamatorio. Además, diversos estudios sugieren que los polifenoles actúan en la regulación de estos receptores, lo cual podría justificar las propiedades antiinflamatorias de estos compuestos (Shimizu, 2016).

Tal y como se ha redactado anteriormente, los polifenoles han mostrado tener capacidad de inhibición de activación de NFκB, un mecanismo que se relaciona tanto

con sus propiedades antioxidantes como antiinflamatorias. Esta cascada ejerce un papel proinflamatorio importante, sobre todo, en el desarrollo de trastornos crónicos, como es el caso de la EII. Es por eso que, la inhibición de esta vía mediada por los polifenoles supone una estrategia prometedora en el progreso de la enfermedad (Serra et al., 2018).

Otro de los mecanismos relevantes para el tratamiento de EII es la vía de señalización JAK/STAT (Janus cinasas transductores de la señal y activadores de la transcripción), implicada en la patogenia de diversas enfermedades inflamatorias. Su importancia se relaciona con la gran cantidad de citocinas que la utilizan para la señalización intracelular. Recientes estudios *in vitro* han demostrado que los polifenoles de la dieta, tales como el resveratrol, el 3-glucósido de cianidina y la luteolina pueden inhibir la vía JAK/STAT inducida por citocinas, y, por tanto, ejercer un interesante papel antiinflamatorio (Serra et al., 2018).

Por último, la vía MAPK (proteína quinasa activada por mitógeno) también está implicada en muchos trastornos inflamatorios. Sin embargo, no hay muchos resultados que confirmen el efecto de los polifenoles sobre esta ruta. Algunos polifenoles, como el paeonol o la genisteína han demostrado reducir la vía MAPK en ensayos con animales, mientras que un derivado de la chalcona incrementó su actividad. Debido a esto, aún no hay datos suficientes como para poder establecer una relación entre los polifenoles y la ruta MAPK (Kaulmann y Bohn, 2016).

Además de la implicación de los polifenoles en múltiples vías de señalización inflamatorias, también ejercen efectos beneficiosos actuando sobre el epitelio intestinal. Se ha demostrado que los polifenoles refuerzan la integridad de las uniones estrechas, aumentan la secreción de moco y disminuyen la permeabilidad de la barrera intestinal, por lo que, en general, mejoran el mecanismo de defensa intestinal (Kaulmann y Bohn, 2016).

4.2. Microbioma y EII

En la última década, ha surgido un creciente interés sobre el papel que puede ejercer el microbioma humano en trastornos inflamatorios mediados por inmunidad, como lo es por ejemplo la EII. El desequilibrio de la microbiota intestinal, también

conocido como disbiosis, se observa comúnmente en esta enfermedad, y, aunque no está claro si se trata de una causa o una consecuencia de la EII, se cree que la comunidad microbiana intestinal ejerce una función relevante en el desarrollo y avance de la EII (Fig. 7).

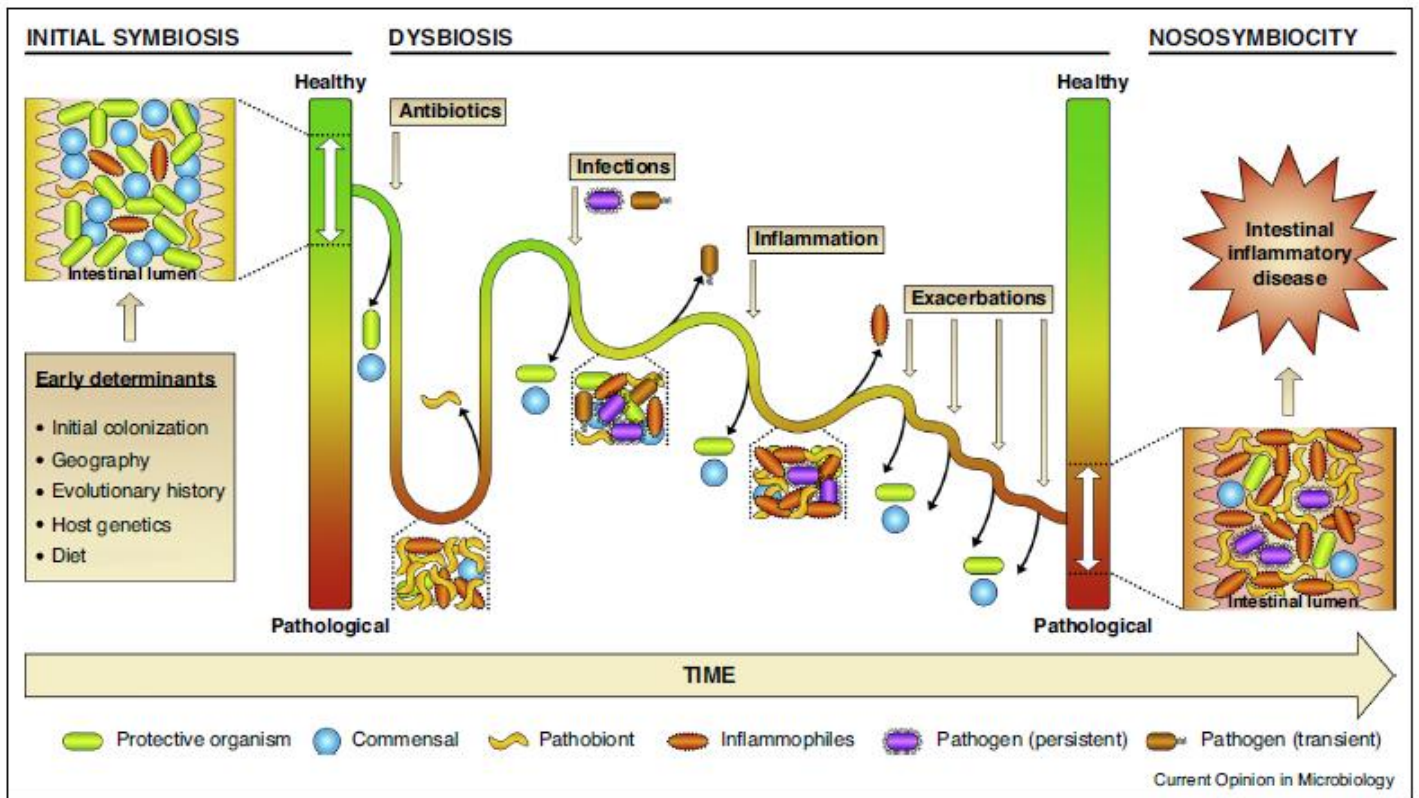


Figura 7. Alteración de la composición de la microbiota intestinal por distintos factores. Tomada de Zechner, 2017.

Se ha observado una diferencia considerable en la composición de la microbiota entre pacientes sanos y pacientes con EII. En muestras fecales de individuos enfermos, se observó una disminución de bacterias anaeróbicas, tales como las del género *Bacteroides*, *Eubacterium* y *Lactobacillus* y bacterias productoras de butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii*. Por el contrario, bacterias del género *Fusobacterium*, de la familia Enterobacteriaceae y *Enterococcus faecalis* se observaron incrementadas (Basso et al., 2014; Yu, 2018). Tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa, se ha observado además un incremento característico de *Escherichia coli* adherente invasiva y se sabe que esta alteración contribuye a una función disminuida de la barrera intestinal. En general, se observa una menor diversidad y riqueza en la microbiota intestinal de individuos enfermos, en comparación con los sanos. (Mirsepasi-lauridsen et al., 2018; Schoultz y Keita, 2019). La microbiota intestinal desempeña una regulación

de la barrera intestinal, por lo que se considera necesaria para el mantenimiento de la permeabilidad fisiológica y el fortalecimiento de la capa mucosa. Por el contrario, la alteración en la composición microbiana se traduce en una disminución de la función de la barrera intestinal (Schoultz y Keita, 2019).

El mecanismo por el cual la microbiota puede inducir o contribuir al proceso inflamatorio que ocurre durante la enfermedad no se conoce completamente. Sin embargo, se sabe que tanto las células inmunes como las células epiteliales intestinales poseen receptores específicos, PRR, que tienen capacidad para reconocer PAMP. Como se ha mencionado anteriormente, los PRR se dividen a su vez en 4 familias, y en concreto, nos centraremos en los NLR y TLR (Serra et al., 2018).

Cada vez hay más certeza de que, el epitelio intestinal, en ausencia de patógenos, utiliza la activación de los TLR para fortalecer su función barrera y para mantener la tolerancia inmunológica hacia la microbiota intestinal. Aunque el principal objetivo del intestino es mantener la homeostasis, éste debe desarrollar ciertas estrategias para evitar la hiperestimulación de las vías de señalización proinflamatorias. Por ejemplo, las bacterias comensales pueden inhibir por sí mismas y a través de distintos métodos la activación de NFκB. En la EII con respecto a la situación fisiológica, se ha observado que las células epiteliales intestinales muestran una mayor expresión de algunos TLR, y eso aumenta potencialmente la interacción con la microbiota intestinal. Como consecuencia, parece posible que las células epiteliales aumenten la expresión de los TLR durante la inflamación intestinal tras la estimulación con citocinas, como el TNF-α y el Interferón-γ (IFN-γ). Esta desregulación sostenida de la señalización de TLR seguida de la sobreactivación de la cascada NFκB podría contribuir a la patogénesis de la enfermedad a través de la inflamación crónica intestinal (Serra et al., 2018).

Por otro lado, los receptores NLR también resultan de interés. En esta familia de receptores encontramos principalmente dos subtipos: receptor NOD1 y NOD2. En las células epiteliales del intestino, la expresión de ambos receptores es baja, pero puede verse incrementada por un estímulo inflamatorio, como, por ejemplo, IFN-γ. La activación de NOD1 y NOD2 estimula la cascada NFκB y la MAPK, dando lugar a la transcripción de varios genes proinflamatorios (Serra et al., 2018).

Ambos mecanismos, mediados por PRR, desencadenan la activación continuada de vías de señalización proinflamatorias. Como consecuencia, esto producirá un daño importante en el intestino.

La microbiota intestinal produce numerosos metabolitos activos que contribuyen al estado de salud. Es esencial, por ejemplo, para el metabolismo y la respuesta inmune. Una característica importante que hay que resaltar de la microbiota es la capacidad de producir ácidos grasos de cadena corta (AGCC) a partir de la fermentación de los alimentos, como por ejemplo acetato, butirato y propionato, que ejercen una acción antiinflamatoria y de mantenimiento en el intestino. Estos ácidos grasos suponen una fuente de nutrientes para las células epiteliales del tracto gastrointestinal, por lo que su ausencia produce una alteración de la barrera epitelial. Además, en concreto el butirato ejerce una función de regulación inmune a través de la diferenciación de células T reguladoras (Treg). Aunque la función de las células Treg durante la enfermedad aún no está del todo definida, se conoce su importancia en el desarrollo de la enfermedad, pues una desregulación de estas podría perpetuar la respuesta inflamatoria y producir daño a la barrera intestinal. La activación de Treg podría, por tanto, reducir la enfermedad (Basso et al., 2014; Schoultz y Keita, 2019).

La dieta es uno de los factores que más influencia ejerce sobre la microbiota y el sistema inmune intestinal, pues aporta la fuente de energía necesaria para la producción de AGCC. De forma específica, la fibra alimentaria desempeña un papel muy importante en la producción de estos metabolitos. Acetato, butirato y propionato se relacionan con la EII, pues contribuyen a una microbiota intestinal saludable y al desarrollo del sistema inmune intestinal, además de poseer acción antiinflamatoria. En particular, los efectos beneficiosos del butirato se atribuyen a su capacidad de reforzar la capa mucosa de la barrera intestinal a través de la producción de mucina y de péptidos antimicrobianos, y a través del incremento de la expresión de proteínas de las uniones estrechas (Mirsepasi-lauridsen et al., 2018). Las investigaciones sugieren que la ingesta de una alta cantidad de fibra alimentaria promueve la liberación de AGCC. Estos AGCC activarían el inflammasoma a través de GPR43 (receptor de ácido graso libre) y GPR109A (receptor ácido hidroxicarboxílico) y como consecuencia, se secretaría IL-8, citocina ya mencionada anteriormente implicada en la reparación, integridad y mantenimiento del

epitelio intestinal. A través de GPR109A, la microbiota intestinal emite propiedades antiinflamatorias mediante la activación de macrófagos del colon y células dendríticas, que a su vez inducen la diferenciación de células Treg y de células T productoras de IL-10, reguladoras de la inmunidad (Yap y Mariño, 2018).

Las actuales dianas terapéuticas en investigación están sobre todo enfocadas en los mecanismos comentados anteriormente que relacionan la microbiota intestinal con la respuesta inflamatoria. En concreto, los estudios sugieren que la producción de AGCC y sus propiedades antiinflamatorias pueden ser muy interesantes para la EII, además de la importancia de la dieta rica en fibra durante la enfermedad.

Otra propuesta farmacológica relacionada con la microbiota intestinal incluye los probióticos y prebióticos. Entre sus múltiples beneficios (actividad antimicrobiana, regulación de la respuesta inmune, mantenimiento de la homeostasis intestinal...), los probióticos tienen la capacidad de eliminar ERO a través de distintos mecanismos, como por ejemplo mediante la síntesis de enzimas antioxidantes por parte de las bacterias. Esta actividad antioxidante sugiere un efecto beneficioso en la EII, donde hay un componente oxidativo importante. En particular, el uso de probióticos que incluyen *E. coli* Nissle 1917, bacterias del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* han demostrado efectos antioxidantes al incrementar la actividad de SOD, CAT y GPx. Sin embargo, el uso de probióticos presenta tres inconvenientes principales: los efectos en EC son limitados, la gran diversidad de cepas bacterianas que existen en la actualidad y las dosis terapéuticas utilizadas. Por ello, es un tema de que continua en investigación, con el fin de valorar todas las ventajas que pueden aportar a la terapéutica de la enfermedad (Moura et al., 2015; Schoultz y Keita, 2019).

Por último, está en investigación la técnica del trasplante de microbiota fecal (TMF) para pacientes con EII. El TMF fue propuesto por primera vez para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*, principal causa de diarrea nosocomial y de diarrea asociada a antimicrobianos, demostrando ser una terapia segura y efectiva. Por ello, en otras enfermedades, como la EII, en la que los resultados expuestos por diversos estudios demuestran una disminución significativa de la diversidad, se propone el trasplante de materia fecal como alternativa terapéutica. El TMF consiste en la administración de la materia fecal de un individuo donante sano a un individuo receptor

enfermo, con el objetivo de restaurar y modificar su microbiota intestinal. Sin embargo, los resultados que se tienen actualmente del TMF en pacientes con EII no son tan buenos como los que se obtienen en el tratamiento de la infección por *C.difficile*, por lo que esta técnica se limita a estos casos y debe seguir en investigación para una posible alternativa terapéutica en la EII (Quera et al., 2018).

Para resumir, son muchos los beneficios que la microbiota puede aportar a la enfermedad, y estos se deben principalmente a su capacidad de regular mediadores de la inflamación, de reducir el estrés oxidativo y de proteger la barrera intestinal a través de la producción de metabolitos activos (AGCC).

4.3. Succinato y EII

El metabolito succinato participa en el ciclo de Krebs para la producción de energía por fosforilación oxidativa. Actualmente, están en investigación sus propiedades y su posible implicación en la señalización inflamatoria. Cada vez hay más evidencia de la relación que mantiene este metabolito con la inflamación, por lo que se propone como diana terapéutica para trastornos crónicos inflamatorios, entre los cuales se encuentra la EII.

Estudios recientes han demostrado que el succinato puede acumularse en células inmunes, lo cual resulta en la estabilización de HIF-1 α (factor 1 α inducible por hipoxia) o en la señalización a través de su receptor (SUCNR1) (Mills y O'Neill, 2014).

La producción de ATP es necesaria para que las células puedan desempeñar sus funciones fisiológicas. La glucosa puede ser utilizada como combustible para la producción de energía a través de dos rutas: glucólisis y ciclo del ácido tricarboxílico (TCA). En condiciones de hipoxia se activa la glucólisis para la producción de ATP, y en esta situación, HIF-1 α es clave, ya que induce la expresión de enzimas glucolíticas, como la hexoquinasa y la fosfofructoquinasa, permitiendo así una producción continuada de ATP. Durante la señalización, HIF forma un complejo que consiste en dos subunidades, una α y una β . La subunidad α se presenta en dos formas principales: HIF-1 α y HIF-2 α . HIF-1 α se expresa en varios tipos de células del sistema inmune innato, incluyendo los macrófagos, las células dendríticas, los neutrófilos y células Th17, donde realiza un papel fundamental de respuesta al estrés y de adaptación ambiental. La estabilización de HIF-

1 α es clave para la adaptación de las células al entorno de hipoxia, además de regular la señalización de HIF. En reposo, las proli-hidroxilasas (PHDs) actúan hidroxilando los residuos de prolina de HIF-1 α , lo cual permite la ubiquitinación para la posterior degradación proteosomal. Las PHDs son enzimas dependientes de oxígeno, por lo que, en condiciones normales de oxígeno, HIF-1 α se degrada rápidamente y los niveles basales son reducidos. Sin embargo, en condiciones de hipoxia, estrechamente relacionadas con la inflamación, las PHDs son inhibidas, reduciéndose la hidroxilación de HIF-1 α , y, como consecuencia, no tiene lugar la degradación del proteosoma y se acumula. La estabilización de HIF-1 α también puede estar mediada por el succinato, que se acumula dentro de las células en condiciones de hipoxia. En este caso, el succinato puede producir la estabilización a través de la inhibición de las PHDs o bien, indirectamente a través de la inducción de ERO. Las EROs pueden afectar a HIF-1 α oxidando Fe²⁺, un importante cofactor de las PHDs, a Fe³⁺, limitando como resultado la actividad de las PHDs e incrementando la estabilización. En resumen, esta estabilización contribuye a restaurar la función epitelial intestinal durante la inflamación y a la activación del mecanismo glucolítico por lo que podemos decir que HIF-1 α es un regulador relevante de la inflamación e inmunidad (Connors et al., 2019; Corcoran et al., 2016; Mills y O'Neill, 2014).

Otro de los mecanismos interesantes relacionados con el succinato tiene que ver con su función de ligando para un receptor acoplado a proteína G (GPR91), denominado SUCNR1, situado en algunas células como macrófagos y células dendríticas. Investigaciones recientes apoyan el papel de este receptor en la inflamación dependiente de succinato (Mills y O'Neill, 2014). SUCNR1 tiene la capacidad de modular la actividad de los macrófagos, y esto podría relacionarse con la inflamación intestinal. Los macrófagos son células muy importantes del sistema inmune innato. Pueden promover o inhibir la patogénesis de la EII dependiendo del fenotipo M1 o M2. Los macrófagos M1 son los de activación clásica, mientras que los M2 son los de activación alternativa. Se considera que los M1 son proinflamatorios al producir citocinas entre las que se incluyen IL-6, IL-8, IFN- γ e IL-1 β , por lo que promueven la EII. Por otro lado, los macrófagos M2 tienen mayor capacidad de inmunoregulación al producir citocinas como IL-10, promoviendo en este caso la reparación del tejido intestinal. Se observó una

expresión reducida de citocinas proinflamatorias en aquellos macrófagos en los que no se encontraba SUCNR1, lo cual sugiere una relación entre el succinato y su receptor en la polarización de los macrófagos. Además de esto, se ha demostrado una relación directa entre SUCNR1 y la fibrosis en la EC, puesto que la expresión del receptor en tejido intestinal de pacientes con EC y fibrosis fue mucho mayor en comparación con los controles (Connors et al., 2019). Basándose en esto resultados, la diana terapéutica novedosa contra la inflamación podría consistir en la síntesis de antagonistas selectivos de SUCNR1 (Fig. 8).

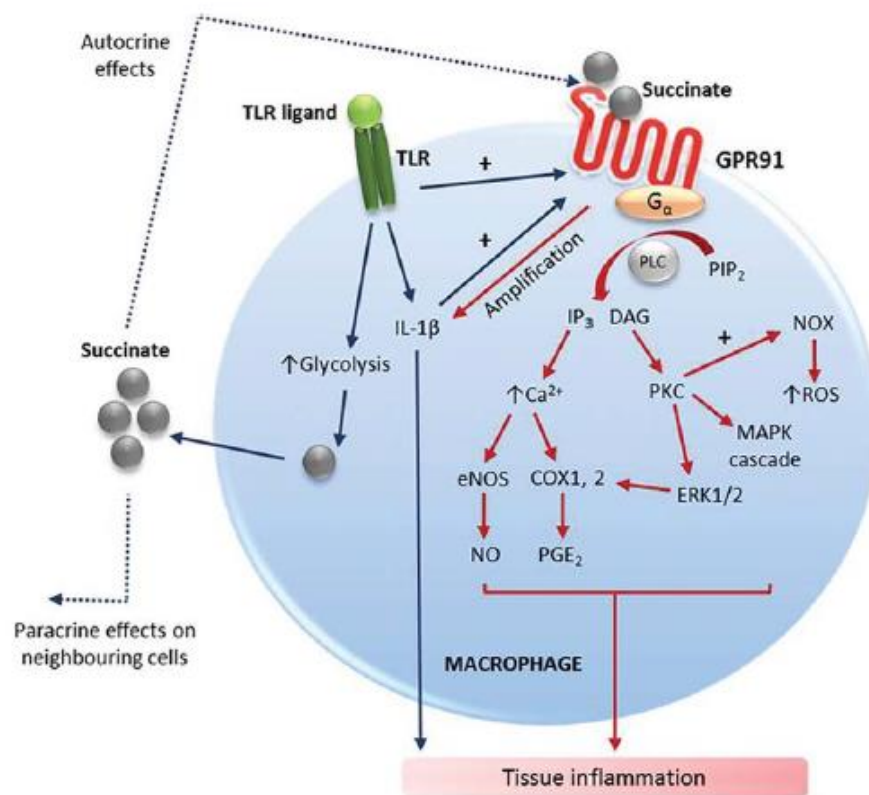


Figura 8. Mecanismo de acción propuesto para el receptor de succinato. Tomada de Recio et al., 2018.

4.4. Polifenoles, microbioma y succinato

Hasta ahora, se ha comentado de forma individual la relación que mantienen polifenoles, microbioma y succinato con la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, proponiéndolos como dianas terapéuticas para la enfermedad. Para ello, se ha desarrollado la implicación de los tres componentes en el mecanismo inflamatorio. Sin

embargo, no solo se debe hablar de ellos individualmente, pues se ha observado que se establece un vínculo entre, principalmente, succinato y microbioma y, por otro lado, polifenoles y microbioma. De succinato y polifenoles hoy por hoy se desconoce si existe algún tipo de conexión.

4.4.1. Polifenoles y microbioma

Una vez que los polifenoles son ingeridos, dependiendo de la complejidad estructural, estos pueden ser absorbidos en el intestino delgado o alcanzar el colon sin apenas cambios. Sólo una pequeña proporción de ellos son hidrolizados y absorbidos en el intestino delgado. La proporción restante de polifenoles se acumula en el lumen del intestino grueso, donde, por acción de las enzimas de la comunidad microbiana, pueden ser hidrolizados en diversos metabolitos antes de su absorción (Mileo et al., 2019). Sin embargo, se debe tener en cuenta que el metabolismo de los polifenoles mediado por la microbiota intestinal puede afectar a su biodisponibilidad, por lo que resultaría interesante el desarrollo de estrategias destinadas a mejorar la biodisponibilidad de estos compuestos a través de la regulación del metabolismo microbiano (Tresserra-Rimbau et al., 2018).

Como hemos mencionado anteriormente, la disbiosis podría contribuir al desarrollo de la EII, de manera que, la ingesta de polifenoles podría ser beneficiosa para el tratamiento y prevención de la enfermedad mediante la regulación de la microbiota intestinal (Serra et al., 2018).

La microbiota intestinal desempeña una importante función en la transformación de los polifenoles de la dieta en compuestos activos y absorbibles, llegando a actuar sobre aproximadamente el 95% de los polifenoles ingeridos que llegan al colon. Principalmente, los efectos beneficiosos de los polifenoles sobre la microbiota se deben al incremento de especies del género *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* y a la inhibición de otras especies, como por ejemplo, *Clostridium perfringens*, *C. difficile* y bacterias del género *Bacteroides* (Duda y Tomasz, 2015; Marchesi et al., 2016). Se podría decir que los polifenoles actúan como prebióticos, pues contribuyen al mantenimiento de la homeostasis intestinal y reducen los niveles de inflamación a través del crecimiento

de bacterias beneficiosas y de la inhibición del desarrollo de patógenos (Mileo et al., 2019).

Esta acción reguladora de la microbiota intestinal por los polifenoles, junto con la acción antiinflamatoria y antioxidante aporta aún más evidencia de que son compuestos naturales con numerosos efectos beneficiosos y, sobre todo, de gran interés para la EII, precisamente caracterizada por la disbiosis, la respuesta inflamatoria incontrolada y el estrés oxidativo.

4.4.2. Succinato y microbioma

El succinato, como ya se ha mencionado anteriormente, procede de dos fuentes principales: del hospedador y de la microbiota intestinal. La alteración de la estructura o función de la microbiota intestinal puede favorecer la entrada de patógenos oportunistas. Las alteraciones del lumen intestinal favorecen la acumulación de succinato, y esto coincide con cambios en los niveles de AGCC antiinflamatorios y con la abundancia de bacterias comensales. La mayor colonización de productores de succinato por un lado, o bien la disrupción de la microbiota, pueden ambos incrementar los niveles de succinato, lo cual puede ser aprovechado por las bacterias patógenas. Por ejemplo, *Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH) detecta el succinato a través de un regulador transcripcional para activar la expresión de los genes de virulencia. De forma similar, se ha demostrado que *Clostridium difficile* también modifica su expresión génica en presencia de succinato. Durante la producción de succinato, *C.difficile* regula positivamente una vía de utilización de succinato que reduce succinato a butirato, lo cual le confiere una ventaja de crecimiento competitivo. En conjunto, los resultados sugieren que el succinato puede desempeñar un papel importante en las interacciones de patógenos comensales dentro de la comunidad microbiana del intestino (Connors et al., 2019). Sin embargo, son pocos datos los que se tienen sobre esta relación succinato-microbioma, por lo que resulta de interés su investigación.

5. CONCLUSIONES

Tras los resultados expuestos, con esta revisión bibliográfica podemos concluir lo siguiente:

- Confirmamos que diferentes polifenoles característicos de la dieta presentan potentes efectos antioxidantes y antiinflamatorios y su ingesta se relaciona con un progreso positivo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, por lo que se propone avanzar en los estudios clínicos hasta su introducción en la terapéutica de la enfermedad.
- La alteración de la microbiota intestinal se relaciona con el desarrollo de la enfermedad, por lo que se deben investigar más profundamente los beneficios del uso de probióticos y prebióticos, así como del trasplante de microbiota intestinal y su potencial en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Se observa la implicación del metabolito succinato en vías de señalización inflamatoria y una mayor expresión de SUCNR1 en pacientes con Enfermedad de Crohn, por lo que la síntesis de antagonistas del receptor de succinato podría ser interesante para una nueva propuesta terapéutica.
- Existe una regulación de la microbiota intestinal mediada por los polifenoles, lo cual aporta más evidencia de los beneficios de estos compuestos naturales sobre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Determinadas bacterias patógenas aprovechan los elevados niveles de succinato para modificar su expresión génica. Se requieren más investigaciones en las posibles interacciones succinato-microbiota y en la regulación positiva que los polifenoles podrían inducir, de la que actualmente no se han obtenido resultados.

6. BIBLIOGRAFÍA

Basso PJ, Fonseca MTC, Bonfa G, Alves VBF, Sales-Campos H, Nardini V, et al. Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Brazilian J Med Biol Res = Rev Bras Pesqui Medicas e Biol.* 2014; 47: 727-37.

Connors J, Dawe N, Van Limbergen J. The role of succinate in the regulation of intestinal inflammation. *Nutrients.* 2019; 11: 1-12.

Corcoran S, O'Neill L. HIF1 α and metabolic reprogramming in inflammation. *J Clin Invest.* 2016; 126: 3699-707.

Duda-Chodak A, Tarko T, Satora P, Sroka P. Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. *Eur J Nutr.* 2015; 54: 325-41.

Gorkiewicz G, Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Arch.* 2018; 472: 159-72.

Guarner F. The intestinal microbiota and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2011; 34: 147-54.

Kaulmann A, Bohn T. Bioactivity of Polyphenols: Preventive and Adjuvant Strategies toward Reducing Inflammatory Bowel Diseases-Promises, Perspectives, and Pitfalls. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016 (93): 464-70.

Landy J, Ronde E, English N, Clark SK, Hart AL, Knight SC, et al. Tight junctions in inflammatory bowel diseases and inflammatory bowel disease associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 3117-26.

Li YH, Woo SH, Choi DH, Cho EH. Succinate causes α -SMA production through GPR91 activation in hepatic stellate cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 463: 853-8.

Macias-Ceja DC. Modulación de la inflamación por compuestos bioactivos de *H. polyrhizus* y metabolitos endógenos: relevancia en la enfermedad de Crohn. Tesis doctoral. Universidad de Valencia, 2018.

Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016; 65: 330-9.

Martin DA, Bolling BW. A review of the efficacy of dietary polyphenols in experimental models of inflammatory bowel diseases. *Food Funct*. 2015; 6: 1773-86.

Meroni E, Stakenborg N, Gomez-Pinilla PJ, De Hertogh G, Goverse G, Matteoli G, et al. Functional characterization of oxazolone-induced colitis and survival improvement by vagus nerve stimulation. *PLoS One* 2018; 13: 1-19.

Mileo AM, Nistico P, Miccadei S. Polyphenols: Immunomodulatory and Therapeutic Implication in Colorectal Cancer. *Front Immunol*. 2019; 10: 1-9.

Mills E, O'Neill LAJ. Succinate: A metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol*. 2014; 24: 313-20.

Mirsepasi-Lauridsen HC, Vrankx K, Engberg J, Friis-Moller A, Brynskov J, Nordgaard-Lassen I, et al. Disease-Specific Enteric Microbiome Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease. *Front Med*. 2018; 5: 1-8.

Moura FA, de Andrade KQ, dos Santos JCF, Araújo ORP, Goulart MOF. Antioxidant therapy for treatment of inflammatory bowel disease: Does it work? *Redox Biol*. 2015; 6: 617-39.

Pithadia AB, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Reports*. 2011; 63: 629-42.

Quera R, Ibanez P, Simian D, Rivera D, Acuna G, Espinoza R. Fecal microbiota transplantation through colonoscopy for *Clostridium difficile* recurrent infection. Report of eight cases. *Rev Med Chil*. 2018; 146: 823-30.

Recio C, Lucy D, Iveson P, Iqbal AJ, Valaris S, Wynne G, et al. The Role of Metabolite-Sensing G Protein-Coupled Receptors in Inflammation and Metabolic Disease. *Antioxid Redox Signal*. 2018; 29: 237-56.

Riaz-Rajoka MS, Shi J, Mehwish HM, Zhu J, Li Q, Shao D, et al. Interaction between diet composition and gut microbiota and its impact on gastrointestinal tract health. *Food Sci Hum Wellness*. 2017; 6: 121-30.

Rodríguez-Luna AM. Estudio de lípidos aislados de microalgas y polifenoles en modelos inflamatorios de piel. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla, 2017.

Salaritabar A, Darvishi B, Hadjiakhoondi F, Manayi A, Sureda A, Nabavi SF, et al. Therapeutic potential of flavonoids in inflammatory bowel disease: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2017; 23: 5097-114.

Salvo-Romero E, Alonso-Cotoner C, Pardo-Camacho C, Casado-Bedmar M, Vicario M. Función barrera intestinal y su implicación en enfermedades digestivas. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2015; 107: 686-96.

Santhakumar AB, Battino M, Alvarez-Suarez JM. Dietary polyphenols: Structures, bioavailability and protective effects against atherosclerosis. *Food Chem Toxicol*. 2018; 113: 49-65.

Schultz I, Keita A V. Cellular and Molecular Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease-Focusing on Intestinal Barrier Function. *Cells*. 2019; 8.

Serra D, Almeida LM, Dinis TCP. Dietary polyphenols: A novel strategy to modulate microbiota-gut-brain axis. *Trends Food Sci Technol*. 2018; 78: 224-33.

Shimizu M. Multifunctions of dietary polyphenols in the regulation of intestinal inflammation. *J Food Drug Anal*. 2017; 25: 93-9.

Tresserra-Rimbau A, Lamuela-Raventos RM, Moreno JJ. Polyphenols, food and pharma. Current knowledge and directions for future research. *Biochem Pharmacol*. 2018; 156: 186-95.

Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 6-21.

Yap YA, Mariño E. An insight into the intestinal web of mucosal immunity, microbiota, and diet in inflammation. *Front Immunol*. 2018; 9: 1-9.

Yu LC-H. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *J Biomed Sci*. 2018; 25: 1-14.

Zechner EL. Inflammatory disease caused by intestinal pathobionts. *Curr Opin Microbiol.* 2017; 35: 64-9.

Zhang H, Tsao R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Curr Opin Food Sci.* 2016; 8: 33-42.