

Los polifenoles y su efecto terapéutico desde la Psiconeuroinmunoendocrinología

Polifenóis e seu efeito terapêutico em Psiconeuroinmunoendocrinologia

Polyphenols and their therapeutic effect from Psychoneuroimmunoendocrinology

Ernestina Guadalupe Serrano Miranda¹.

¹. Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Asociación Mexicana de Psiconeuroinmunoendocrinología, Ciudad de México. Correo de contacto: erserra@yahoo.com.mx. Magister en Ciencias con especialidad en Inmunología.

Fecha de Recepción: 2023-10-05 **Aceptado:** 2023-11-06



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2023 *Pinelatioamericana*

Resumen:

El medio ambiente que rodea a los humanos y a otros seres vivos influye en su estilo de vida y salud. Los polifenoles se encuentran en diferentes plantas, pueden formar parte de las hojas, flores, frutos y semillas; son parte de la dieta y favorecen la salud. Fueron clasificados en dos grupos y seis subgrupos cada uno, cuya característica molecular común son los anillos fenólicos. El grupo más estudiado es el de los flavonoides. Los polifenoles se encuentran en: el té verde, el negro, las frutas rojas, el apio, la cebolla, el cacao, la nuez, la col de Bruselas, el brócoli, etc. El objetivo de esta revisión es percatarse de la importancia de estos compuestos químicos recomendando su presencia en la dieta diaria, su participación en las redes fisiológicas que abarca la Psiconeuroinmunoendocrinología, valorando su efecto preventivo y terapéutico en diferentes enfermedades. Los resultados encontrados demuestran que sus acciones se inician al unirse a sus receptores Aril hidrocarburo, activándose procesos metabólicos complejos como la capacidad antioxidante contra los radicales libres del oxígeno y nitrógeno, la interacción con la microbiota intestinal, la acción reguladora de la respuesta inmunológica, la inducción de la transcripción de moléculas que inhiben y regulan la respuesta inflamatoria, además de sus efectos al retardar el envejecimiento y ayudar en las respuestas antitumorales. Por todo esto, se concluyó que los polifenoles tienen efecto beneficioso en enfermedades: autoinmunes, hepáticas, alergias y diferentes tipos de cáncer. Su funcionamiento en cáncer ha impulsado a investigar el uso de nanotecnologías para poder acercarse a los polifenoles al sitio del tumor. Los estudios continuarán para conocer más acerca del funcionamiento y las aplicaciones de los polifenoles.

Palabras Claves: polifenoles clasificación; fuente de polifenoles; receptores aril hidrocarburo; flavonoides; efecto terapéutico de polifenoles.

Resumo:

O ambiente que rodeia os seres humanos e outros seres vivos influencia o seu estilo de vida e saúde. Os polifenóis são encontrados em diversas plantas, podem fazer parte das folhas, flores, frutos e sementes; eles fazem parte da dieta diária e promovem a saúde. Eles foram classificados em dois grupos e seis subgrupos cada, cuja característica molecular comum são os anéis fenólicos. O grupo mais estudado são os flavonóides. Os polifenóis são encontrados em: chá verde, chá preto, frutas vermelhas, aipo, cebola, cacau, nozes, couve de Bruxelas, brócolis, etc. O objetivo desta revisão é perceber a importância destes compostos químicos, recomendando a sua presença na alimentação diária, a sua participação nas redes fisiológicas abrangidas pela Psiconeuroimunoendocrinologia, avaliando o seu efeito preventivo e terapêutico em diferentes doenças. Os resultados encontrados demonstram que a sua acção começa pela ligação aos seus receptores de hidrocarbonetos arílicos, activando processos metabólicos complexos como a capacidade antioxidante contra os radicais livres de oxigénio e azoto, a interacção com a microbiota intestinal, a acção reguladora da resposta imunitária, a indução de a transcrição de moléculas que inibem e regulam a resposta inflamatória, além de seus efeitos em retardar o envelhecimento e auxiliar nas respostas antitumorais. Por tudo isto, concluiu-se que os polifenóis têm um efeito benéfico em varias doenças: autoimunes, hepáticas, alergias e diversos tipos de cancro. Sua atuação no câncer tem estimulado pesquisas sobre o uso de nanotecnologias para aproximar os polifenóis do local do tumor. Os estudos continuarão para aprender mais sobre o funcionamento e as aplicações dos polifenóis.

Palabras chave: classificação dos polifenóis; fonte de polifenóis; receptores de aril hidrocarbonetos; flavonóides; efeito terapêutico dos polifenóis.

Abstract:

The environment that surrounds humans and other living beings influences their lifestyle and health. Polyphenols are found in different plants, they can be part of the leaves, flowers, fruits and seeds; they are part of the diet and promote health. They were classified into two groups and six subgroups each, whose common molecular characteristic is phenolic rings. The most studied group is flavonoids. Polyphenols are found in: green tea, black tea, red fruits, celery, onion, cocoa, walnut, Brussels sprouts, broccoli, etc. The objective of this review is to enlight the importance of these chemical compounds, recommending their presence in the daily meals, their participation in the physiological networks related to Psychoneuroimmunoendocrinology, assessing their preventive and therapeutic effect in different diseases. The discussed results showed that its actions begin by binding to its Aryl hydrocarbon receptors, activating complex metabolic processes such as the antioxidant capacity against oxygen and nitrogen free radicals, the interaction with the intestinal microbiota, the regulatory action of the immune response, the induction of the transcription of molecules that inhibit and regulate the inflammatory response, in addition to its effects on slowing aging and helping in antitumor responses. For all this, it was concluded that polyphenols have a beneficial effect on several diseases: autoimmune, liver disease, allergies and different types of cancer. Its performance in cancer has prompted research into the use of nanotechnologies to bring polyphenols closer to the tumor site. Studies will continue to learn more about the functioning and applications of polyphenols.

Keywords: polyphenols classification; source of polyphenols; aryl hydrocarbon receptors; flavonoids; therapeutic effect of polyphenols.

Introducción

Una de las áreas de la ciencia incorporada recientemente a la Psiconeuroinmunoendocrinología (PNIE/PNEI/PINE)¹, son las ciencias del medio ambiente, las plantas forman parte de ésta, ayudaron a la evolución humana y a su sobrevivencia; con el tiempo se van conociendo cuáles si y cuáles no, se podían utilizar en el consumo diario y para recuperar la salud. El estudio de los Polifenoles (PF) ayuda a conocer cuáles de estos tienen importancia metabólica, porque para activarse necesitan unirse con su receptor específico y así, iniciar su funcionamiento.

Los Receptores Aril hidrocarburo (RAh) son una familia de receptores para los PF, se describieron inicialmente en respuesta al medio ambiente tóxico. Este receptor pertenece a la familia de receptores XR, catalogados como sensores celulares para ligandos (endógenos o exógenos) capaces de transcribir genes que codifican para enzimas que metabolizan drogas/medicamentos (Costantini et al., 2020). Se han identificado múltiples receptores en las células para ligandos derivados de las moléculas químicas producidas por el metabolismo del huésped, la dieta diaria y por el microbioma intestinal. El triptófano es un ejemplo, sus metabolitos ayudan a la integridad intestinal por la unión con sus receptores RAh. Se les atribuye la capacidad de reparar la mucosa intestinal y modular la respuesta inmunológica (Taleb, 2019). Los RAh se encuentran en la superficie de la membrana de diferentes células: epiteliales, macrófagos, células dendríticas, linfocitos de respuesta inmune innata y en linfocitos T en respuesta inmune adquirida (Helm y Zhou, 2023).

Los PF forman un grupo de moléculas que son los ligandos de los RAh, se identifican por el término de compuestos fenólicos polihidroxilados que se encuentran distribuidos en vegetales, granos, frijoles, té y otras plantas (Panche et al., 2016., Bungsu et al., 2021). También se pueden utilizar como pesticidas y aditivos de alimentos. Los PF se clasifican en Flavonoides y en No flavonoides. Entre los PF el grupo de los flavonoides forman el 60%, seguido por los ácidos fenólicos con 30%, en el 10% restante se encuentran los demás compuestos fenólicos (Wang et al., 2022). La aplicación de sus propiedades funcionales ha colocado a los PF como una opción importante para el tratamiento de enfermedades crónicas, entre las que se encuentran: las enfermedades autoinmunes, la enfermedad de Bowel, las alergias, las enfermedades inflamatorias crónicas y diferentes tipos de cáncer también modulan el envejecimiento. Importante a tener en cuenta es la prevención y por ello la inclusión de los PF en la alimentación diaria es necesaria (Zhang et al., 2021).

¹A los fines de este artículo, los acrónimos PNIE, PINE y PNEI son sinónimos, contruidos con la primera letra de los cuatros campos fundacionales del enfoque: psico, neuro, inmuno endocrinología, en uso según modalidades en los diversos países del mundo.

Objetivo

El objetivo de esta revisión es percatarse de la importancia de estos compuestos químicos que se encuentran en las plantas, recomendando su suministro en la alimentación diaria, por su participación en las redes fisiológicas que abarca la PINE/PNEI y su efecto preventivo y terapéutico en diferentes enfermedades.

Material

En la revisión bibliográfica se utilizaron las siguientes palabras clave: Polifenoles clasificación, fuente de polifenoles, receptores aril hidrocarburo, flavonoides, efecto terapéutico de polifenoles. Las bases de datos utilizadas fueron *PubMed*, vía internet, el portal de publicación de la revista *Pinelatioamericana*, por revisión directa mensual en el portal de libre acceso de *Frontiers in Immunology* y libros actuales con la información necesaria. Se eligieron los artículos de interés que abarcaran a los diferentes tipos de polifenoles y sus efectos terapéuticos.

Resultados

Los polifenoles (PF) tienen en su estructura molecular anillos aromáticos de benceno y fenoles, los flavonoides tienen mayor cantidad de anillos fenólicos. Los PF están clasificados en flavonoides y los no flavonoides. El primero lo forman seis subgrupos: las flavonas, flavononas, flavonoles, isoflavonoides y las chalconas (reclasificadas después) (Panche et al., 2016, Bungsu et al., 2021); recientemente quedó incluido el subgrupo flavan-3-ols (catequina) (Gasmi et al., 2022); los no-flavonoides lo forman: los ácidos fenólicos, las ligninas y los estilbenos (resveratrol) (Wang et al., 2022). Los subgrupos recientemente incorporados son: los taninos, los curcominoides (cúrcuma) y en el sexto las curcomarinas (Gasmi et al., 2022).

Los PF son los ligandos que al combinarse con sus receptores específicos (RAh) inician diferentes actividades biológicas y bioquímicas, que abarca la PINE (Jantan et al., 2022). Los receptores RAh son codificados por genes ancestrales, se encuentran en nemátodos, moluscos, mosca de la fruta y todos los cordados. Pertenecen a la familia de los factores de transcripción *bHLH* (*basic-Helix-loop-Helix*) y a la superfamilia *PAS* (*Pern-Arnt-Sim*) (Gutiérrez-Vázquez y Quintana, 2018). En el medio ambiente se pueden unir a contaminantes policíclicos (Benzoflavonas), hidrocarburos aromáticos y halogenados (dioxina) (Shinde y McGaha, 2018). Los factores de transcripción que regulan los ARh están involucrados como sensores del medio ambiente, el ritmo circadiano y en gradientes de oxígeno (Stockinger et al., 2014).

Los receptores RAh se encuentran en forma inactiva en el citoplasma de la célula, forman un complejo con proteínas chaperonas (proteína que interactúa con el aril hidrocarbono), la enzima prostaglandina E-3 sintetasa y una proteína de choque térmico de 90 kDa. Para activarse el RAh, se enlaza en el citoplasma con su ligando y se traslocan al núcleo; se dimeriza (se separan del complejo de moléculas chaperonas) y se unen RAh-L con el traslocador nuclear del receptor y así, el ARhE (complejo endoplásmico) puede unirse directamente al DNA para regular la expresión de genes involucrados en diferentes procesos metabólicos, dependientes de la unión ligando-RAh (Stockinger et al., 2014, Zhou, 2016). Los RAh forman parte una red compleja de factores de transcripción, específicos de cada célula u órgano e inclusive en respuesta hacia estímulos diferentes (Helm y Zhou, 2023).

Los RAh se expresan en la superficie de la membrana de células de órganos como: hígado, placenta, piel, intestino y mucosa del pulmón; en casi todas las células involucradas en respuesta inmunológica innata y específica. Además, los RAh tienen un papel importante en mantener la integridad tisular ante el medio ambiente, especialmente en las barreras epiteliales (Bungsu et al., 2021). Los RAh tienen un papel importante regulando la respuesta metabólica (Zhou, 2016) y especialmente la respuesta inmunológica (Shinde y McGaha, 2018).

El grupo de los PF son muy numerosos, la mayoría coinciden en sus actividades fisiológicas, entrelazándose como lo hacen las áreas de la PINE, por ello es complejo separar sus funciones. Un resumen se presenta en la **tabla 1**.

La actividad antioxidante la tienen la mayoría de los PF. El estrés oxidativo es el resultado de un desbalance entre las especies reactivas del oxígeno (*ROS*, siglas en inglés), especies reactivas de nitrógeno (*RNS*) y la capacidad defensiva del cuerpo para mantener la salud; conforman una respuesta normal que se generan por la entrada de microorganismos (u otros estímulos) captados por los neutrófilos y macrófagos y otras estirpes celulares. También, generan radicales oxidativos el estrés normal y el crónico de diferentes tipos (emocional, laboral, escolar y del medio ambiente), las infecciones virales y síndromes virósicos persistentes (Cólica, 2022), las respuestas inflamatorias no resueltas en su totalidad, como la inflamación de bajo grado (*inflammaging*) (Eynard, 2021); todos estos estímulos son claves en la patofisiología involucrada en el desarrollo y progresión de desórdenes metabólicos. Los antibióticos también generan *ROS* (Gasmi et al., 2022). La peroxidación de lípidos daña a las membranas celulares, produciendo la muerte celular (Panche et al., 2016). Los macrófagos activan *RNS* y se requiere de la enzima óxido nítrico sintetasa (*iNOS*), que es activada por señales proinflamatorias del *IFN-γ* (interferón gamma) y *TNF-α* (factor de necrosis tumoral-alfa). También se forman peroxinitritos, que son especies muy reactivas que deben ser desactivadas por diversas enzimas. (Cerban, y Stempin, 2016).

Los PF “limpian” los radicales libres al inactivar los superóxidos con sus radicales OH, los superóxidos oxidan a los flavonoides y los modifican a una forma menos reactiva y más estable. Los PF inhiben el metabolismo del ácido araquidónico, esto les da propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas (Panche et al., 2016). Los alimentos que contienen PF inhiben enzimas oxidativas impidiendo el daño celular. La cúrcuma tiene un efecto antioxidante en los macrófagos, al inhibir la enzima *iNOS* ante lipopolisacáridos (LPS). El efecto antioxidante de la quercetina funciona al inhibir la síntesis de citocinas (*IL-1-β* (*IL*-interleucina), *IL-6*

y el *TNF α*) en los macrófagos. Esta inhibición se efectúa por el bloqueo en la síntesis de dos enzimas cinasas extracelulares (Wang et al., 2022). Los frutos rojos y el Rvt tiene capacidad antioxidante y protectora contra el daño a la exposición solar, la forma trans es la más común en plantas y con baja toxicidad (Kuršvietienė et al., 2016). Es recomendable consumir medicamentos/sustancias con efecto antioxidante como los PF (1g/día), coenzimas Q, vitamina C, vitamina E. (Gasmi et al. 2022). Los PF que tienen estas acciones antioxidantes y antiinflamatorias se observan en la **tabla 1**.

Los PF y la microbiota en el intestino, tienen un efecto simbiótico, ya que la oxidación de los PF por la microbiota, mejora su absorción y disponibilidad. La microbiota intestinal ayuda a la absorción de la quercetina presente en el jugo de tomate; los PF del té verde son transformados por la microbiota en metabolitos activos, inhibiendo a las especies patógenas de bacterias y virus, además, regulando la microbiota (Duda-Chodak et al., 2015). También los arándanos participan regulando las dietas altas en grasas y sacarosa junto con la microbiota; aumenta el género *Akkermansia* spp que ayuda a degradar el exceso de moco intestinal, mejora la resistencia a la insulina, decrece la hiperinsulinemia y disminuye la obesidad (Anhê et al., 2014). Estudios *in vivo* e *in vitro*, demostraron que la cocoa estimula la presencia de bacterias benéficas en el intestino; los PF contenidos en diferentes tipos de uvas atenúan el crecimiento de microorganismo dañinos e incrementan el crecimiento de *Lactobacillus* de diferentes especies (Zhang et al., 2021).

Los estudios realizados acerca del síndrome metabólico indicaron que los flavonoides tienen una participación importante en la glucoregulación al promover la proliferación de células β del páncreas, reducir su apoptosis, incrementar la secreción de insulina, reducir la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo (Wang et al., 2022). Varios metaanálisis indican que las nueces, uvas, cocoa y legumbres disminuyen los niveles de glucosa, el colesterol total y la presión arterial diastólica, observado en diabetes tipo 2 (DT-2) y enfermedades cardiovasculares. Los mismos PF tienen beneficios sobre el metabolismo de lípidos, resistencia a la insulina, en la presión arterial, el colesterol e inflamación sistémica. Los frutos rojos desempeñan funciones similares a los anteriormente presentados (Fraga et al., 2019).

Los arándanos, la sábila, la canela en extracto acuoso, quercetina, Rvt y las catequinas son los PF que facilitan la captación de glucosa por el tejido adiposo y los músculos, en pacientes con DT-2; el Rvt en dosis $<$ o iguales a 1000mg disminuye los niveles de glucosa por activación de la AMP proteín cinasa (Gasmi et al., 2022).

Entre los efectos terapéuticos que tiene el Rvt se encuentran: protectores de daño cardiovascular, efecto antiplaquetario y antienvjecimiento, anticancerígeno, protege de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer, Parkinson y también en obesidad y osteoporosis en la post menopausia, sin riesgo de cáncer de mama. El Rvt tiene dos efectos dosis dependiente, por esto es necesario revisar la información relativa a su uso. El Rvt media la apoptosis ligada a la activación de la proteína p53, en cáncer de mama. También, tiene funciones antioxidantes, antiinflamatorias y disminuye los niveles de glucosa (Kuršvietienė et al., 2016).

La cocoa, el café, el té y las manzanas tienen efectos benéficos en enfermedades cardiometabólicas y en DT-2; las nueces, uvas y legumbres tienen el mismo efecto preventivo cardiovascular, de infarto cerebral y al corazón; el té verde, negro y la cocoa ayudan en mantener la cognición, evita la depresión,

incrementan el flujo sanguíneo cerebral. La ingesta de una dosis diaria por mucho tiempo no tiene efectos colaterales. Los autores de ese estudio señalaron que es necesario investigar la interacción con otros compuestos, para tener un mejor manejo de los PF (Fraga et al., 2019). Los flavonoides presentes en las bayas (*berries*) mantienen la integridad de la piel y vías urinarias, tienen capacidad anticancerígena, son antioxidantes, neuroprotectoras, cardioprotectoras y anti-diabetes T-2 (Anhê et al., 2014).

El grupo de Zeng y colaboradores revisaron el efecto de extractos de los polifenoles Curcumina y *Curcuma longa* en enfermedades autoinmunes, debido a que los tratamientos son agresivos para el enfermo, importante para coadyuvar sumando esta otra terapia. Revisaron ensayos controlados al azar (ECA), análisis de laboratorio-clínico y metaanálisis. Incluyeron 31 ECA y 10 enfermedades autoinmunes: Espondilitis anquilosante, enfermedad de Bencet, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, liquen plano oral, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, arteritis de Takayasu, colitis ulcerativa. La concentración de los extractos de curcumina y *Cúrcuma longa* empleados en los estudios variaron entre 80mg a 6000mg. Los resultados de metaanálisis demostraron que la respuesta a ambos extractos, tuvieron una buena eficacia clínica y de laboratorio en el tratamiento de psoriasis, colitis ulcerativa y artritis reumatoide y que se pueden usar a futuro. No se encontró respuesta notoria en las demás enfermedades. (Zeng et al., 2022). El Rvt y tiene efectos curativos en enfermedades gastro intestinales (enfermedad de Crohn) y su acción es inhibir la respuesta inflamatoria (Zhang et al., 2021).

Rodríguez-Ramiro y otros estudiaron los efectos antiinflamatorios de la cocoa y para prevenir el cáncer de colon en etapas tempranas, en ratas tratadas con azometano, que induce cáncer de colon. Trabajaron con 4 grupos durante 8 semanas; el primer y tercer grupos fueron los controles y al segundo solo recibió extracto de cocoa y salina; el cuarto grupo recibió cocoa y azometano (20mg/Kg de peso). En la línea celular Caco-2 evaluaron el efecto anti-inflamatorio de la cocoa a una concentración de 10ug/mL, midieron *TNF- α* , *NF- κ B* (*Factor nuclear de transducción κ B*) y otras cinasas extracelulares y la p38. Los resultados fueron: la cocoa disminuye el *TNF- α* por inhibir la translocación del *NF- κ B* y la fosforilación de enzimas. En los animales de experimentación que recibieron la cocoa, disminuyó el *NF- κ B*, la enzima ciclooxigenasa 2 y la *iNO* sintetasa, por efecto del azometano en colon. En conclusión, la cocoa disminuye la inflamación y puede prevenir el desarrollo de cáncer de colon en ratas (Rodríguez-Ramiro et al., 2013).

El Rvt ha probado su efectividad en diferentes tipos de cáncer. Brockmueller et al. aclararon los efectos opuestos en dosis del Rvt en líneas celulares de cáncer colon rectal (CCR) que depende de la concentración del Rvt. Concentraciones menores a 5 uM se expresa Sirt-1 que favorece la viabilidad, plasticidad y la migración de las células CRC; pero al aumentar la concentración a 10 uM o más, el Rvt produce un aumento de apoptosis de las células de línea tumoral (Brockmueller et al., 2023).

La quercetina tiene efecto anticancerígeno; según una revisión sobre leucemia, mieloma y linfoma (n=19), de próstata (n=18) y pulmón (n=19) que incluyeron ensayos *in vivo* e *in vitro*, las dosis de quercetina utilizada sola o con otras sustancias, varió en los diferentes cánceres. Los resultados encontrados

demuestran que la quercetina puede disminuir la progresión del cáncer reduciendo mutantes de la proteína p53. Detiene la división de las células tumorales en fase G1, se inhibe la tirosina cinasa, disminuye las células sobrevivientes, tanto su proliferación como de sus proteínas antiapoptóticas. La quercetina puede interferir con drogas utilizadas en quimioterapia; su utilización contra el cáncer está limitada por la baja solubilidad, la poca permeabilidad y la vida media corta (Lotfi et al., 2022).

Para medir la participación de los PF en la respuesta inmunológica antitumoral, se realizó otra revisión y los resultados indicaron que el Rvt disminuye la proliferación de células tumorales, inhibe la polarización a macrófagos M-2, también la formación de nuevos vasos linfáticos e inhibe la IL-10 (IL=interleucina); aumenta la síntesis de *iNOS* y disminuye la IL-12. Respecto a los linfocitos *NK* (*natural killers*, asesinas naturales), el Rvt tiene doble impacto, a dosis bajas (0.075-1.25 g/mL) refuerza la actividad citotóxica, a dosis más altas (20 g/mL) suprime la citotoxicidad de *NK*. El Rvt regula la expresión de linfocitos *Th1*, el interferón γ que sintetizan, activa a los *LcTCD8+* e incrementa la infiltración en el tumor; el IFN- γ puede activar a los macrófagos e inhibir a los linfocitos *Th2* (Wang et al., 2022). El tratamiento con Rvt durante dos semanas en pacientes con cáncer de colon disminuye los linfocitos *T reg* (T reguladores) y aumentan los linfocitos efectores *TFox p3* negativos; El Rvt y la cúrcuma, regulan la función de linfocitos B y la capacidad de producir anticuerpos anti-tumor. En cáncer la epigalactina-3-galato puede evitar la colonización con células cancerosas al pulmón al inhibir la expresión de metaloproteína-2 y de la urocinasa tipo activador del plasminógeno. La recopilación de estos datos permite tener presente la importancia de la respuesta inmunológica y el efecto de los PF en cáncer (Wang et al., 2022). Para atacar directamente al tumor y acercar a la respuesta inmunológica se ha desarrollado nanotecnología utilizando una gran variedad de nanopartículas (rango entre 10-200nm) con polifenoles (ácido tánico) y metales (hierro, aluminio, zinc, cobre plata), los que pueden tener un efecto de sinergia en la respuesta inmune tumoral (Wang et al., 2022).

Entre las funciones que tiene el Rvt está la regulación de la senescencia celular. Experimentos efectuados por Mikula-Pietrasik et al. determinaron en cultivo el envejecimiento de células mesoteliales del peritoneo humano, ensayando diferentes dosis de Rvt y encontraron que la cantidad óptima era de 0.5uM al mejorar la capacidad de crecimiento medido por el aumento de divisiones celulares, previo al envejecimiento. Esta función no está relacionada con el tamaño de los telómeros, ni con la apoptosis. Indican que el Rvt retarda la senescencia de las células mesoteliales al frenar el envejecimiento y puede estar asociada a mecanismos antioxidantes y de reparación del DNA (Mikula-Pietrasik et al., 2012).

Otro dato acerca del Rvt es que activa a las Sirtuinas relacionadas con el antienvjecimiento (Fraga et al., 2019). Shinde, et al. investigaron envejecimiento, que es un proceso complejo y se han aplicado estudios de todos niveles, con información obtenida del genoma humano en dicho proceso. Estudiaron al Rvt, la cúrcuma y quercetina (consideradas drogas anti-edad). El Rvt junto con el *NAD+* activan a la Sirtuina 1 que controla la senescencia celular, la proliferación, la regulación del metabolismo, la reparación del DNA, la apoptosis y la supervivencia celular. El Rvt a dosis pequeñas (1g) no tiene efectos negativos; a dosis (2.5g o más)

puede dañar al hígado en las personas con enfermedad del hígado graso no alcohólico. La quercetina se estudió en fibroblastos de la piel humana; actúa como antioxidante en la disfunción mitocondrial en células envejecidas de piel. En ratones la quercetina refuerza la acción cognitiva, los efectos secundarios son ligeros pero a altas dosis puede causar daño renal. La cúrcuma actúa como antioxidante y bloquea genes que se aceleran la vejez (Shinde et al., 2022).

El grupo de Zang et al. estudiaron en la dislipidemia, el efecto del Rvt, la apigenina y el PF sintético S17834, en modelos murinos deficientes en el receptor de la lipoproteína de baja densidad para diabetes tipo 1. Midieron niveles de lípidos, hiperlipidemia y aterogénesis. Los resultados encontrados indicaron que la inactivación de la enzima *AMPK* (enzima cinasa del *AMP*) hepática es clave en la patogenia de la hiperlipidemia en diabetes; los PF estudiados al activar la *AMPK* disminuye la hiperlipidemia y aterosclerosis (Zang et al., 2006). En dicha revisión se utilizaron métodos de ensayos controlados al azar (*Randomized Control Trials*, *RCT* en inglés) y metaanálisis. Yang et al., evaluaron la eficacia terapéutica en la suplementación con PF de la dieta oral en enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Revisaron 8 tipos de PF incorporados como suplementos entre los que se encuentran: la cúrcuma, Rvt, naringenina, antocianina, hesparidina, catecina, silimarina y genisteína estudios que incluyeron a 2,137 participantes. El aumento de enfermos con síndrome metabólico corre en paralelo con la EHGNA, al activarse los mecanismos de inflamación se puede favorecer el desarrollo de cáncer. Se encontró una relación entre el hígado, el intestino y su microbiota. Al suplementar con la cúrcuma se puede reducir el índice de masa corporal (IMC), colesterol total (CT), enzimas hepáticas y resistencia a la insulina (RI). Los resultados con catecina redujo IMC y RI. Con la silimarina se puede reducir las enzimas hepáticas (Yang et al., 2022).

El grupo de Alharris y otros estudiaron la respuesta alérgica en pulmón; usaron al Rvt para medir si puede atenuar la crisis asmática ocasionada por el alérgeno Ovoalbúmina (Ova) y también medir la participación del microbioma intestinal durante esta respuesta. Se incluyeron 3 grupos ratones BALB/c sensibilizados con Ovoalbúmina (Ova) para la inducción de asma. En el grupo experimental se probó la capacidad del Rvt en atenuar la respuesta alérgica y los otros dos grupos fueron controles. Midieron la función pulmonar mediante pletismografía (mide parámetros respiratorios). El Rvt disminuye los parámetros clínicos del asma y promueve la recuperación de la arquitectura en la mucosa y función pulmonares. En el intestino se encontró que *Bacteroides acidifaciens* ayuda a la síntesis de ácidos grasos de cadena corta, aumenta los linfocitos *T reg FoxP3* + y disminuye la respuesta alérgica. El Rvt regula la microbiota en pulmón (*Akkermansia muciniphila*) e intestino. Este estudio sugiere que el Rvt y otros PFs podrían emplearse en el tratamiento del asma (Alharris et al., 2022).

Tabla N° 1: Los polifenoles, su fuente y acciones terapéuticas en la salud humana, desde de la psiconeuroinmunoendocrinología

| Polifenol | Grupo fuente | Antioxidante y Antiinflam | Síndrome metabólico | Cardiovasc envejecimiento | Microbiota intestinal | Cáncer y otras |
|---|--|---------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|--|
| Flavonoides Antocianidinas | arándanos, frambuesa, uvas rojas, cerezas | Si, Si. | Si. | Si, Si | Si. | N d |
| Flavonol Quercetina | Brócoli, té verde, cebolla, manzanas, té negro, cerezas | Si, Si. | Si. | Si. N d. | Si. | Si. Neuroinflamación, Aum cognición y memoria |
| Flavona Apigenina | Frutas, naranjas apio, cilantro, manzanilla, perejil, cebolla | Si, Si. | N d. | Si. N d. | N d. | Si, |
| Flavonol Kampferol | Colecitas, té v, fresas, brócoli, manzanas, uvas | Si, Si. | N d. | Si, N d. | N d. | Si, Neuroprotector de microglía. Foto protector |
| Flavan-3-ols Catecina | Cocoa, café, té verde, manzanas | N d, Si. | Si. | Si. N d. | N d. | N d. Aum. cognición, memoria, dism. depresión |
| No Flavonoide Cúrcuma | Raíces de <i>Cúrcuma oblonga</i> | Si, Si. | N d. | N d. N d. | N d. | Si, Enfermedades autoinmunes |
| Estilbenos Resveratrol | Uvas, arándanos, cacaahuates, pistaches | Si, Si. | Si. | Si, Si. | Si | Si, Enfermedades neurodegenerativas, Fotoprotector, alergia. |

Anotaciones: Si, indica que tiene resultados acerca de la función en esa casilla
N d, no tiene datos acerca de la función en esa casilla
Última casilla, además de las anotadas, se incluyen otras enfermedades.

Discusión

La información obtenida, indica los múltiples efectos favorables que tienen los PF en diferentes enfermedades; actualmente se están incrementando muchas de éstas y causan problemas de salud a nivel mundial por lo que es necesario trazar nuevas estrategias de tratamiento. El uso terapéutico de los PF puede ser la opción. Se incluyeron 7 PF diferentes que tienen efectos en las áreas de la PNIE, los datos obtenidos se resumen en la **tabla 1**.

La etiología de las diversas enfermedades suele ser multifactorial; algunas están relacionadas con la alimentación, el estilo de vida, los genes y muchas investigaciones las asocian al envejecimiento (Shinde et al., 2022). Uno de los factores causales es la respuesta inflamatoria no resuelta adecuadamente debido a los estímulos antigénicos constantes de virus, bacterias, hongos, que después de infectar se traslocan a órganos y células sin ser detectados, pero generan inflamación; o bien respuestas inflamatorias que se perpetúan como inflamación crónica de bajo grado (Eynard, 2021). Este estado inflamatorio es considerado el inicio de las enfermedades crónico-degenerativas. Los resultados obtenidos en los estudios y tratamientos con los PF podrían ayudar a resolver muchos tipos de enfermedades crónicas como: el síndrome metabólico, cáncer y daño neurológico, entre otros, con la ventaja de que hasta la fecha no son agresivos para el paciente. Lo importante es elaborar protocolos de investigación (con los requisitos necesarios) que permitan estandarizar las dosis benéficas y sin alcanzar las dosis dañinas, como se ha investigado con el Rvt en envejecimiento (Shinde et al., 2022) y en cáncer (Brockmueller et al., 2023). Estos resultados podrían extrapolarse para otras enfermedades en las que ya se conocen los efectos terapéuticos de los PF y sea indispensable intentar métodos coadyuvantes para tratar a los enfermos como el uso de nanotecnologías en cáncer, para acercar el efecto de los PF al sitio requerido (Wang et al., 2022) y quizás en enfermedades neurológicas.

Investigaciones biológicas y epidemiológicas indicaron que una dieta que contenga PF cuando se consume regularmente, sería benéfica para prevenir o suprimir la inflamación crónica, porque los PF modulan los mediadores proinflamatorios (Jantan et al., 2021). Sin embargo, se ignoran varios detalles para utilizar los PF en investigación y en la vida cotidiana: uno es la información del PF para usarlo en la dieta, su equivalencia en gramos para la ingesta diaria (cruda o cocida); también se ignora la cantidad que sería tóxica, la época del año para su utilización. Es necesario que las investigaciones continúen, así como, los metaanálisis y ensayos al azar, para poder concretar los resultados.

Conclusiones

- Los PF se encuentran muy accesibles al consumo humano, están ampliamente distribuidos en diferentes plantas en todo el mundo. Su utilización implica conocer las dosis funcionales, para cada PF.

- Los PF y sus receptores, pueden tener múltiples efectos favorables: como antioxidantes, antiinflamatorios, inhibidores y estimuladores, para regular la respuesta alterada, aunque es complejo colocar en compartimientos los efectos terapéuticos, porque comparten funciones (redes) en los diferentes sistemas PNIE.
- Eficientes en algunas enfermedades, pero faltan estudios en aspectos preclínicos y clínicos *in vivo* en humanos y en animales; para establecer bitácoras de aspectos preventivos y tratamiento (medicina personalizada) para pacientes. Es necesario por lo que se ha discutido continuar investigando para obtener suficiente información científica, acerca de sus funciones y sus aplicaciones.

Bibliografía

- Alharris, E., Mohammed, A., Alghetaa, H., Zhou, J., Nagarkatti, M. y Nagarkatti, P. (2022). The Ability of Resveratrol to Attenuate Ovalbumin-Mediated Allergic Asthma Is Associated With Changes in Microbiota Involving the Gut-Lung Axis, Enhanced Barrier Function and Decreased Inflammation in the Lungs. *Frontiers in immunology*, *13*, 805770. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.805770>
- Anhê, F. F., Roy, D., Pilon, G., Dudonné, S., Matamoros, S., Varin, T. V., Garofalo, C., Moine, Q., Desjardins, Y., Levy, E. y Marette, A. (2015). A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased Akkermansia spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut*, *64*(6), 872–883. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307142>
- Brockmueller, A., Buhrmann, C., Shayan, P. y Shakibaei, M. (2023). Resveratrol induces apoptosis by modulating the reciprocal crosstalk between p53 and Sirt-1 in the CRC tumor microenvironment. *Frontiers in immunology*, *14*, 1225530. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1225530>
- Bungsu, I., Kifli, N., Ahmad, S. R., Ghani, H. y Cunningham, A. C. (2021). Herbal Plants: The Role of AhR in Mediating Immunomodulation. *Frontiers in immunology*, *12*, 697663. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.697663>
- Cerban, F. M. y Stempin, C. C. (2016). Fagocitosis. Capítulo 7. En L. Pavón Romero, M. C. Jiménez Martínez, M. E. Garcés Alvarez. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. Wolters Kluwer. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.697663>
- Duda-Chodak, A., Tarko, T., Satora, P. y Sroka, P. (2015). Interaction of dietary compounds, especially polyphenols, with the intestinal microbiota: a review. *European journal of nutrition*, *54*(3), 325–341. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0852-y>
- Cólica, P. R. (2021). Conductas emocionales y estrés. *Pinelatioamericana*, *1*(1), 12–17. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatioamericana/article/view/36036>
- Costantini, C., Bellet, M. M., Renga, G., Stincardini, C., Borghi, M., Pariano, M., Cellini, B., Keller, N., Romani, L. y Zelante, T. (2020). Tryptophan Co-Metabolism at the Host-Pathogen Interface. *Frontiers in immunology*, *11*, 67. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00067>
- Eynard, R. A. (2021). Inflamación de “bajo grado” en el Sistema Nervioso y estrés crónico: aspectos celulares y moleculares básicos en su fisiopatología. *Pinelatioamericana*. 2021 1(1),3-11.

<https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/35444>

Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O. y Tomás-Barberán, F. A., (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & function*, 10(2), 514–528. <https://doi.org/10.1039/c8fo01997e>

Gasmi, A., Mujawdiya, P. K., Noor, S., Lysiuk, R., Darmohray, R., Piscopo, S., Lenchyk, L., Antonyak, H., Dehtiarova, K., Shanaida, M., Polishchuk, A., Shanaida, V., Peana, M. y Björklund, G. (2022). Polyphenols in Metabolic Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(19), 6280. <https://doi.org/10.3390/molecules27196280>

Gutiérrez-Vázquez, C. y Quintana, F. J. (2018). Regulation of the Immune Response by the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Immunity*, 48(1), 19–33. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.12.012>

Helm, E. Y., y Zhou, L. (2023). Transcriptional regulation of innate lymphoid cells and T cells by aryl hydrocarbon receptor. *Frontiers in immunology*, 14, 1056267. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1056267>

Jantan, I., Haque, M. A., Arshad, L., Harikrishnan, H., Septama, A. W. y Mohamed-Hussein, Z. A. (2021). Dietary polyphenols suppress chronic inflammation by modulation of multiple inflammation-associated cell signaling pathways. *The Journal of nutritional biochemistry*, 93, 108634. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108634>

Kuršvietienė, L., Stanevičienė, I., Mongirdienė, A. y Bernatoniene, J. (2016). Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 52(3), 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.medici.2016.03.003>

Lotfi, N., Yousefi, Z., Golabi, M., Khalilian, P., Ghezlbash, B., Montazeri, M., Shams, M. H., Baghbadorani, P. Z. y Eskandari, N. (2023). The potential anti-

cancer effects of quercetin on blood, prostate and lung cancers: An update. *Frontiers in immunology*, 14, 1077531. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1077531>

Mikuła-Pietrasik, J., Kuczmarska, A., Rubiś, B., Filas, V., Murias, M., Zieliński, P., Piwocka, K. y Książek, K. (2012). Resveratrol delays replicative senescence of human mesothelial cells via mobilization of antioxidative and DNA repair mechanisms. *Free radical biology & medicine*, 52(11-12), 2234–2245. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.014>

Panche, A. N., Diwan, A. D. y Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>

Rodríguez-Ramiro, I., Ramos, S., López-Oliva, E., Agis-Torres, A., Bravo, L., Goya, L. y Martín, M. A. (2013). Cocoa polyphenols prevent inflammation in the colon of azoxymethane-treated rats and in TNF- α -stimulated Caco-2 cells. *The British journal of nutrition*, 110(2), 206–215. <https://doi.org/10.1017/S0007114512004862>

Shinde, A., Deore, G., Navsariwala, K. P., Tabassum, H. y Wani, M. (2022). We are all aging, and here's why. *Aging medicine (Milton (N.S.W))*, 5(3), 211–231. <https://doi.org/10.1002/agm2.12223>

Shinde, R., y McGaha, T. L. (2018). The Aryl Hydrocarbon Receptor: Connecting Immunity to the Microenvironment. *Trends in immunology*, 39(12), 1005–1020. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.10.010>

Stockinger, B., Di Meglio, P., Gialitakis, M. y Duarte, J. H. (2014). The aryl hydrocarbon receptor: multitasking in the immune system. *Annual review of immunology*, 32, 403–432. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120245>

Taleb S. (2019). Tryptophan Dietary Impacts Gut Barrier and Metabolic Diseases. *Frontiers in immunology*, 10, 2113.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02113>

Wang, Q., Yang, B., Wang, N. y Gu, J. (2022). Tumor immunomodulatory effects of polyphenols. *Frontiers in immunology*, 13, 1041138. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1041138>

Yang, K., Chen, J., Zhang, T., Yuan, X., Ge, A., Wang, S., Xu, H., Zeng, L. y Ge, J. (2022). Efficacy and safety of dietary polyphenol supplementation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 13, 949746. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.949746>

Zang, M., Xu, S., Maitland-Toolan, K. A., Zuccollo, A., Hou, X., Jiang, B., Wierzbicki, M., Verbeuren, T. J. y Cohen, R. A. (2006). Polyphenols stimulate AMP-activated protein kinase, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes*, 55(8), 2180–2191. <https://doi.org/10.2337/db05-1188>

Zeng, L., Yang, T., Yang, K., Yu, G., Li, J., Xiang, W. y Chen, H. (2022). Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of 10 Types of Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of 31 Randomized Controlled Trials. *Frontiers in immunology*, 13, 896476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.896476>

Zhang, W., Qi, S., Xue, X., Al Naggar, Y., Wu, L. Wang, K. (2021). Understanding the Gastrointestinal Protective Effects of Polyphenols using Foodomics-Based Approaches. *Frontiers in immunology*, 12, 671150. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671150>

Zhou L. (2016). AHR Function in Lymphocytes: Emerging Concepts. *Trends in immunology*, 37(1), 17–31. <https://doi.org/10.1016/j.it.2015.11.007>

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de la autora.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

La presente revisión no contó con fuentes de financiación.

Cesión de derechos:

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autores a la revista *Pinelatioamericana*.

Contribución de los autores:

La autora ha elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hace públicamente responsable de su contenido y aprueba esta versión final.