



María Caro-Sánchez,



Artur Olehovich-Linnik

y Juan Carlos Espín-Aguilar



IES-Alcántara (Alcantarilla, Murcia). Tutor-IES: D. José María Olmos.

Tutores-investigadores: Dr. Juan Carlos Espín y Dr. Antonio González-Sarrías. Grupo Alimentación y Salud (CEBAS-CSIC, Campus de Espinardo, Murcia).

INTRODUCCIÓN

- La **obesidad** es una pandemia que supone un importante **riesgo cardiovascular** y un alto gasto sanitario.
- La **microbiota intestinal** es un complejo conjunto de trillones de microorganismos, crucial para nuestra salud.¹ En obesidad y diversas enfermedades como el **cáncer colorrectal**, la microbiota se encuentra en desequilibrio (**disbiosis**), lo que altera la **pared intestinal** y facilita el paso de **endotoxinas pro-inflamatorias** a sangre periférica, especialmente **lipopolisacárido (LPS)**, produciendo **endotoxemia metabólica** que promueve riesgo cardiovascular.²
- El LPS en sangre induce la expresión de la proteína que lo une (**LBP**), cuya cuantificación en plasma es un modelo fiable para determinar la endotoxemia metabólica.²
- La **granada**, rica en **polifenoles (elagitaninos y ácido elágico)**, preserva la integridad de la pared intestinal y disminuye la inflamación en modelos animales de disbiosis.³
- Se desconoce si la granada podría disminuir la endotoxemia metabólica en personas con disbiosis como la descrita en obesidad y cáncer colorrectal.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

El consumo de granada puede proteger la integridad de la pared intestinal, disminuyendo la endotoxemia metabólica en personas con disbiosis.



OBJETIVO

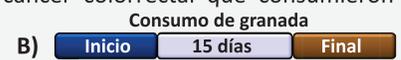
Evaluar si el consumo de extracto de granada disminuye la endotoxemia metabólica en personas sanas con sobrepeso-obesidad y en pacientes con cáncer colorrectal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se usó orina y plasma de voluntarios sanos con índice de masa corporal normal (IMC < 25 kg/m²) y de **dos ensayos clínicos**: **A)** Un ensayo doble-cego, cruzado, en 50 voluntarios con sobrepeso-obesidad (IMC medio de 30,3 kg/m²) que consumieron dos dosis de extracto de granada, 1 (dosis-1) o 4 (dosis-4) cápsulas/día durante 3 semanas (3s) frente a placebo (maltodextrina), alternativamente.



B) El otro ensayo, en 23 pacientes con cáncer colorrectal que consumieron 2 cápsulas de extracto de granada al día durante 15 días.



-Cada cápsula contenía 450 mg de extracto , con 160 mg de polifenoles.

-Los resultados se analizaron mediante ANOVA-Bonferroni, con diferencias para $P < 0,05$.

LPS, LBP y fetuina-a en plasma

Se determinó la concentración de lipopolisacárido (LPS), proteína de unión del LPS (LBP) y fetuina-a mediante ensayo inmunoenzimático.



Ensayo ELISA

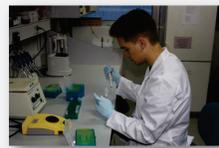


Lector de placas (Absorbancia)

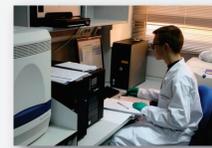
Dilución del plasma

ADN bacteriano en plasma

Se extrajo ADN bacteriano usando un *primer* para anaerobios estrictos y se cuantificó con PCR cuantitativa (qPCR).



Extracción de ADN en plasma



Cuantificación en qPCR

Metabolitos (urolitinas) en orina

Los metabolitos derivados de elagitaninos (urolitinas) se evaluaron en orina mediante HPLC-MS/MS.



Filtrado de la orina

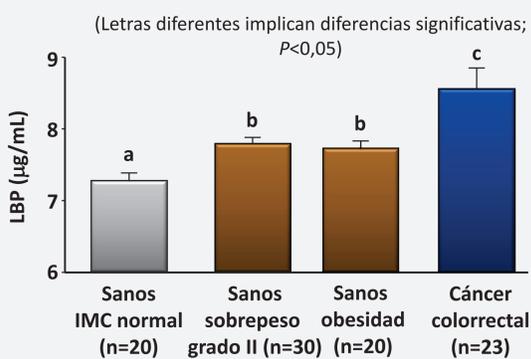


Equipo HPLC-MS/MS

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

(Se muestran solo los resultados para LBP en plasma).

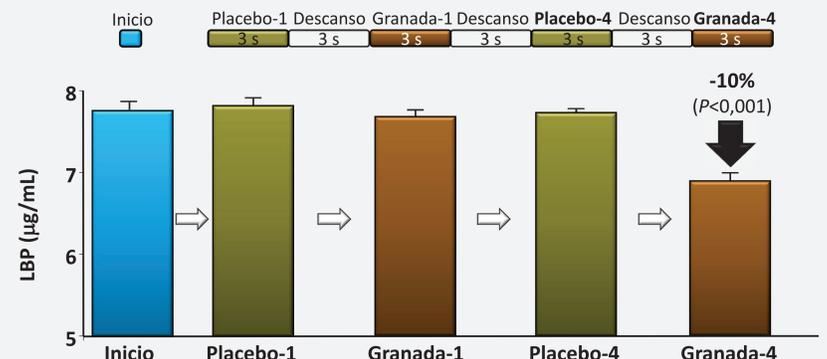
LBP plasmático según IMC y enfermedad antes de consumir el extracto



❖ La concentración de LBP en plasma aumenta significativamente a mayor IMC y con cáncer colorrectal

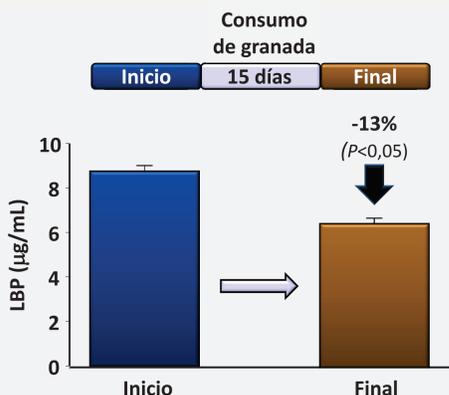
❖ Mayor endotoxemia metabólica en sobrepeso-obesidad y cáncer colorrectal

Efecto del extracto en LBP plasmático en SOBREPESO-OBESIDAD



- ❖ El LBP sanguíneo bajó 10% con 4 cápsulas/día durante 3 semanas, frente a placebo
- ❖ El extracto de granada mejoró la endotoxemia metabólica en sobrepeso y obesidad
- ❖ La bajada fue similar en personas con sobrepeso y en obesos (resultados no mostrados)

Efecto del extracto en LBP plasmático en CÁNCER COLORRECTAL



❖ El LBP sanguíneo bajó 13% con 2 cápsulas/día

❖ El extracto de granada mejoró la endotoxemia metabólica en cáncer colorrectal

CONCLUSIONES

- Debemos controlar nuestro peso. Con sobrepeso (IMC > 27 kg/m²), la concentración de LBP en sangre ya es similar a la de obesidad (IMC > 30 kg/m²).
- El consumo de extracto de granada disminuyó la concentración de LBP sanguíneo en personas con sobrepeso-obesidad y en pacientes con cáncer colorrectal.
- Fueron necesarias al menos 2 cápsulas/día (320 mg de polifenoles) durante 15 días para detectar bajadas significativas en LBP plasmático.
- Los cambios de LBP no se correlacionaron con los metabolitos producidos por la microbiota (urolitinas), derivados de los elagitaninos de la granada, por lo que el efecto podría ser una acción directa de los elagitaninos u otros activos del extracto de granada.

El extracto de granada puede ayudar a disminuir la endotoxemia metabólica y por tanto, el riesgo cardiovascular



Bibliografía

1. Espín, J.C. (2017). Gut Microbiota, diet and health. (We and our gut microbes). *Mol. Nutr. Food Res.* 61, 1.
2. Boutagy et al. (2016). Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? *Biochimie*, 124:11-20.
3. Larrosa et al. (2010). Anti-inflammatory properties of a pomegranate extract and its metabolite urolithin-A in a colitis rat model and the effect of colon inflammation on phenolic metabolism. *J. Nutr. Biochem.*, 21:717-25.

AGRADECIMIENTOS: Agradecemos la supervisión de nuestros tutores, y el apoyo de la Fundación Séneca, de la Academia de las Ciencias de Murcia y en especial, la financiación del Proyecto AGL2015-64124-R del grupo del CEBAS-CSIC que ha supervisado esta investigación.