

Lara Freixes Chassard

**Derivats metabòlits i mecanismes d'acció dels àcids grassos  
omega-3 i àcids grassos de cadena curta i la Malaltia  
Inflamatòria Intestinal:  
revisió bibliogràfica**

**TREBALL DE FI DE GRAU**

dirigit per Dr. Jesús Francisco García Gavilán

**Grau de Nutrició Humana i Dietètica**



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

**Reus**

**2023-2024**

## Índex

Resum.....	2
<i>Abstract</i> .....	2
Abreviatures.....	3
1. Introducció .....	3
2. Material i mètodes .....	4
3. Resultats.....	6
3.1. Àcids grassos omega-3.....	6
3.1.1. Efecte antioxidant .....	7
3.1.2. Participació en la inflamació .....	8
3.1.3. Participació en la resposta immunitària .....	9
3.1.4. Regulació de la microbiota.....	11
3.2. Àcids grassos de cadena curta .....	11
3.2.1. Efecte antioxidant, antiinflamatori i immunoregulador .....	12
3.2.2. Regulació de la microbiota.....	15
4. Discussió i conclusions .....	15
5. Limitacions i fortaleces.....	16
6. Aspectes de futur per investigar .....	16
Bibliografia .....	18

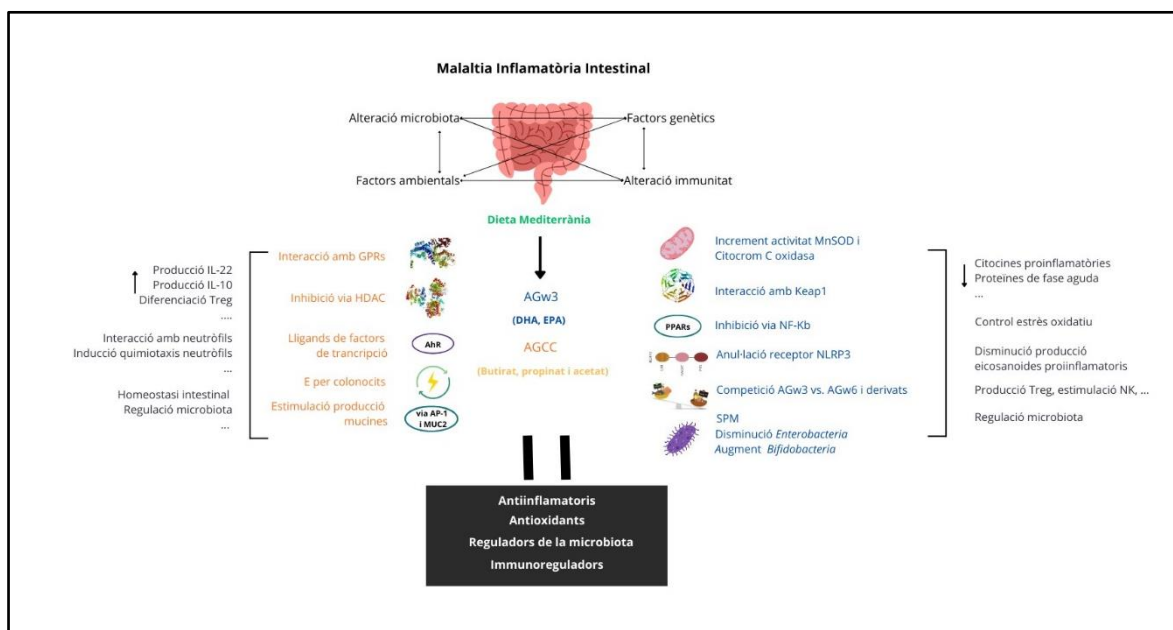
## Resum

La prevalença i la incidència de les malalties inflamatòries intestinals (MII) estan en augment. La fisiopatologia d'aquesta patologia comporta una interacció entre factors genètics predisposants, alteracions immunològiques, alteracions en la microbiota intestinal i factors ambientals. La dieta Mediterrània podria ajudar amb el tractament amb persones amb colitis ulcerosa (CU) i malaltia de Crohn (MC). Els derivats metabòlits dels àcids grassos omega 3 (AGw3) (EPA i DHA) i àcids grassos de cadena curta (AGCC) (butirat, propinat i acetat) presenten propietats antioxidants, antiinflamatòries, immunoreguladores i reguladores de la microbiota intestinal. Els mecanismes d'acció pels quals intervenen i milloren la simptomatologia de les persones amb MII s'agrupen en aquest treball.

## Abstract

The prevalence and incidence of inflammatory bowel disease (IBD) are increasing. The pathophysiology of this disease involves an interaction between predisposing genetic factors, immunological alterations, changes in the intestinal microbiota and environmental factors. The Mediterranean diet may help in the treatment of people with ulcerative colitis (UC) and Crohn disease (CD). Metabolites of omega-3 fatty acids (w3FA) EPA and DHA, and short chain fatty acids (SCFA) butyrate, propionate and acetate, have antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory and gut microbiota-regulating properties. The mechanisms of action by which they intervene and improve the symptomatology of people with IBD are summarized in this paper.

Figura 1. Resum gràfic.



*AGw3: àcids grassos omega-3; DHA: docohexaenòic; EPA: àcid eicosapentaenoic; AGCC: àcids grassos cadena curta; MnSOD: manganès dependent superòxid dismutas; PPARs: receptors activats per proliferadors de peroxisomes; SPM: mediadors de resolució especialitzats; GPRs: receptors de membrana de proteïnes G; HDAC: histona desacetilasa; AhR: receptor 'aryl hidrocarbon'; AP-1: proteïna activadora 1; MUC2: glicoproteïna secretora de mucina 2.*

## **Abreviatures**

MII= Malaltia(es) Inflamatòria(es) Intestinal(s)

MC= Malaltia de Crohn

CU= Colitis Ulcerosa

DietMed= Dieta Mediterrània

AGw3= àcids grassos omega-3

AGCC= àcids grassos cadena curta

AGw6= àcids grassos omega-6

## **1. Introducció**

Les malalties inflamàtòries intestinals (MII) són un conjunt de patologies cròniques intestinals idiopàtiques que es divideixen en Malaltia de Crohn (MC) i Colitis Ulcerosa (CU). Es caracteritzen per una exageració i un descontrol en la resposta immunitària i de la resposta inflamàtòria, mediantes per citocines proinflamàtòries com el factor de necrosi tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), i les interleuquines 1 i 6 (IL-1, IL-6) (1–3).

Mentre que a la CU l'afectació inflamàtòria queda limitada a nivell de la mucosa i submucosa del colon, a la MC la inflamació afecta a tota l'espessor de la paret del tub digestiu i a qualsevol part del tracte intestinal des de la boca fins a l'anus (1,3). Ambdues es manifesten en forma de brots. D'una banda, es parla de brot actiu quan la simptomatologia es manifesta. De l'altra, parlem de brot inactiu o brot en remissió quan no hi ha una inflamació o simptomatologia aparent. Per consegüent, la gravetat de la patologia dependrà de la intensitat i el temps de durada dels brots així com de la simptomatologia associada. Entre la simptomatologia associada, que varia en funció de si és MC o CU, cal destacar el dolor abdominal, la diarrea, la obstrucció intestinal, la sang en les deposicions, la debilitació/fatiga i la pèrdua de pes (1,3,4).

La seva prevalença i incidència estan en augment aquests darrers anys. La relació amb l'evolució industrial, així com la presència de dietes occidentalitzades estan en estreta relació amb l'aparició d'aquesta patologia (1,3,5).

La hipòtesi més recent entre la bibliografia científica sobre la fisiopatologia de les MII, és una interacció entre els factors genètics predisposants, alteracions immunològiques, alteracions en la microbiota intestinal i factors ambientals (1–3). Certament, dins dels factors ambientals trobem l'impacte de l'alimentació en l'evolució de la malaltia (5). A més de la influència d'aquesta amb la regulació de la microbiota i la immunitat de l'hoste. N'és un exemple la dieta mediterrània (DietMed), la qual pot tenir beneficis en l'aparició i el desenvolupament de les MII (5,6).

La DietMed es caracteritza pel consum elevat d'oli d'oliva verge, vegetals, fruita, cereals integrals, llegums i fruits secs. També trobem un consum moderat de peix, ous, llet, derivats làctics i carn blanca. Finalment, en menor quantitat, trobem el consum de vi, carn vermella, carn processada i dolços (5–8).

Relacionar els beneficis de la DietMed en persones diagnosticades amb MII és, sens dubte, un plantejament molt actual del qual falten molts estudis clínics per poder extreure conclusions extrapolables (5,7–13). Tot i així, hi ha suficient evidència per creure que la DietMed podria ajudar amb el tractament de persones amb MC i CU (5–12,14). Per exemple, un estudi clínic aleatoritzat on es compara el patró alimentari mediterrani amb el patró alimentari canadenc, s'observen resultats com l'augment de la immunoglobulina A secretora (sIgA) i la remodelació de la microbiota, associada a la protecció de persones amb CU (15).

De manera més concisa, l'elevada presència d'àcids grassos omega-3 o AGw3 en la DietMed podria ajudar en la resposta inflamatòria de l'hoste, així com millorar l'efecte immunitari i en el control de la microbiota intestinal (9,11,12). Els àcids grassos de cadena curta o AGCC, derivats metabòlits de la fibra, protegeixen la integritat de la barrera intestinal, tenen un paper fonamental en la immunotolerància intestinal, disminueixen l'alliberació de citocines proinflamatòries i inhibeixen els processos carcinogènics (16,17). Justament, i tenint en compte el moment actual de la ciència de la nutrició pel tractament de les MII, l'objectiu del treball és (1) determinar quins metabòlits derivats dels àcids grassos omega-3 i dels àcids grassos de cadena curta presents en la dieta mediterrània milloren la simptomatologia de les malalties inflamatòries intestinals en persones adultes i (2) quin és el seu mecanisme d'acció.

## **2. Material i mètodes**

La recerca bibliogràfica s'ha realitzat durant el període d'Octubre 2023 a Març 2024.

S'ha dividit en dues parts. La primera part és una cerca general per descriure la fisiopatologia de les MII i la relació d'aquesta amb la DietMed. La segona part busca de manera més

específica articles que analitzin el mecanisme d'acció dels efectes dels AGw3 i dels AGCC (i els seus derivats) i la relació amb les MII.

Els criteris d'inclusió i d'exclusió els quals ha sigut basat el treball són:

**Taula 1. Criteris d'inclusió i exclusió de recerca.**

INCLUSIÓ	EXCLUSIÓ
Estudis clínics, revisions, revisions sistemàtiques, assajos clínics i assajos clínics aleatoritzats.	Estudis no relacionats amb la temàtica d'estudi.
Anys: 2018-2024	Estudis publicats < 2018
Estudis que s'haguessin fet amb persones amb MII, <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> o animals.	No presentar les paraules clau utilitzades ni al títol ni a l' <i>abstract</i> .
Població diana: persones adultes ≥18 anys i d'ambdós sexes.	Estudis amb l'accés restringit o de pagament.
Estudis realitzats a persones amb malalties autoimmunitàries.	
Estudis en castellà i anglès.	

La cerca bibliogràfica de la primera part es va realitzar a la base de dades PubMed amb les següents paraules clau:

- ("Inflammatory Bowel Diseases/physiopathology"[Mesh]) NOT (treatment) (R=66)
- ("Mediterranean diet") AND ("inflammatory bowel disease") (R=38)
- ("Diet, Mediterranean"[Mesh]) AND "Colitis, Ulcerative"[Mesh] (R=5)

A la segona part també es va utilitzar la base de dades PubMed, i les paraules clau utilitzades van ser:

- A) Recerca pels àcids grassos omega-3
- ("Colitis, Ulcerative"[Mesh]) AND ("omega 3 fatty acid") (R=4)
  - ("crohn disease") AND ("omega 3 fatty acid") (R=1)
  - (omega-3) OR (EPA) OR (DHA) AND (antiinflammatory properties) AND (immunity) (R=33)
  - (omega-3) OR (DHA) OR (EPA)) OR (PUFA's) AND (immune response) AND (anti-inflammatory) (R=135)
  - (omega 3) OR (PUFAs) OR (DHA) OR (EPA) AND (gut microbiota) (R=228)
  - (omega-3 fatty acids) AND (crohn disease) AND (ulcerative colitis) (R=11)

- ("pro-resolving mediators") AND ("inflammatory bowel diseases") (R=5)
- B) Recerca pels àcids grassos de cadena curta
  - ("Dietary Fiber"[Mesh]) AND (IBD) (R=46)
  - "Butyric Acid/metabolism"[Mesh] (R=16)
  - (("Propionates"[Mesh]) OR "Propionates/metabolism"[Mesh]) OR "Propionates/therapeutic use"[Mesh] (R=536)
  - "aryl hydrocarbon receptor" AND "intestinal immunity" (R=5)
  - "aryl hydrocarbon receptor" AND "intestinal inflammation" (R=10)

Dels 1139 articles trobats, es van seleccionar aquells que complien els criteris d'inclusió i exclusió anomenats a la Taula 1.

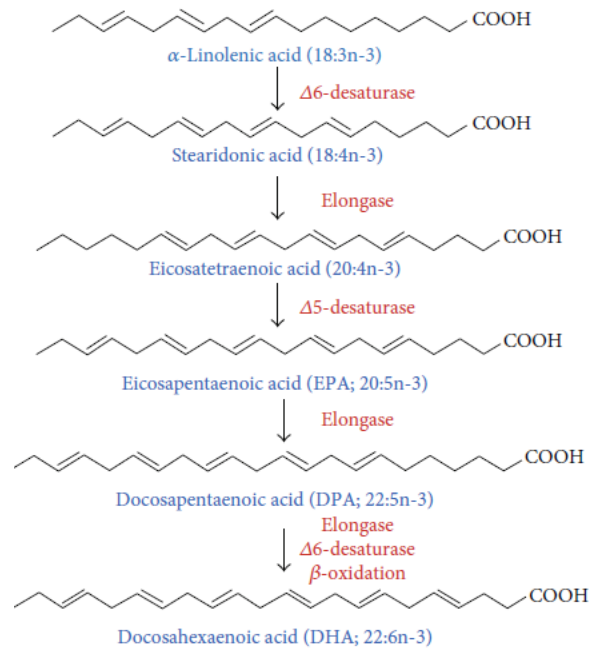
### 3. Resultats

#### 3.1. Àcids grassos omega-3

Els AGw3 formen part dels àcids grassos poliinsaturats ja que tenen un doble enllaç en la posició omega-3 de la cadena hidrocarbonada (18). Són àcids grassos essencials (AGE) que el nostre organisme no es capaç de sintetitzar en les quantitats idònies. Per tant, els haurem d'ingerir mitjançant els aliments (18). Els clàssics aliments rics en AGw3 de la DietMed són el peix blau (salmó, tonyina, etc.), l'oli d'oliva, les llavors, els fruits secs i algunes verdures de fulles verdes.

L'àcid gras més important d'aquest grup és el  $\alpha$ -linolènic (LNA) i només està present entre alguns vegetals terrestres (18). D'aquest derivaran els àcids grassos poliinsaturats de cadena llarga (AGPI) com l'àcid docohexaenòic (DHA) i l'àcid eicosapentaenoic (EPA) (Figura 1) (18).

**Figura 2. Biotransformació EPA i DHA**



Font: extret de l'article (18)

En cas de defectes congènits propis de les malalties autoimmunitàries (3,4), poden haver-hi alteracions en l'homeòstasi de la resposta inflamatòria i acabar apareixent estímuls proinflamatoris que promourien el manteniment d'una inflamació crònica. Així mateix, tot sembla indicar que hi ha una relació inversa amb la ingesta d'EPA i DHA i l'aparició i manteniment de malalties amb inflamació crònica degut, en part, a la resolució precoç de la inflamació aguda (19).

### 3.1.1. Efecte antioxidant

De manera més concisa, tant el DHA com l'EPA mantenen un rol actiu com a antioxidants (20). El DHA, per exemple, present a la membrana mitocondrial, redueix l'estrès oxidatiu incrementant l'activitat de la manganès dependent superòxid dismutasa i l'activitat del citocrom C oxidasa (21). Això promou una disminució de les espècies reactives d'oxigen o ROS (sigles en anglès) i per tant, una disminució en l'alliberació de citocines proinflamatòries (20).

També, altres estudis d'investigació han demostrat com els productes de la oxidació de EPA i DHA poden reaccionar amb Keap1 (21) (considerat un sensor de l'estrès oxidatiu) ja que reprimeix el factor de transcripció Nrf1, encarregat de controlar l'expressió de gens sota pressió d'estrès oxidatiu.

### 3.1.2. Participació en la inflamació

Per una banda, l'efecte antiinflamatori ve donat per la inhibició de la via NF- $\kappa$ B (20,22). Aquesta via conforma un conjunt de proteïnes que tenen com a funció rebre i integrar senyals d'estrès, dany oxidatiu, inflamació i resposta inflamatòria (20,22). Són el que anomenaríem factors de transcripció, ja que modifiquen el comportament de la pròpia cèl·lula en resposta a estímuls externs. Els efectors resultants són citocines proinflamatòries com TNF- $\alpha$ , IL1b, IL-6, CD45, entre d'altres (22). La unió dels AGw3 amb els PPARs (receptors activats per proliferadors de peroxisomes) promou la inhibició d'aquesta via (22). És més, s'ha vist que la proteïna de membrana GPR120 (amb afinitat als àcids grassos de cadena llarga, especialment al DHA) expressada sobretot en adipòcits i macròfags, redueix l'activació de la via NF- $\kappa$ B i, per tant, disminueix la producció de citocines inflamatòries (20,22,23). També, l'EPA pot anul·lar el receptor NLRP3 -inflatoma que participa en la resposta inflamatòria- i així, inhibir la secreció de citocines proinflamatòries (23).

Per altra banda, hi ha una relació que és imprescindible per entendre l'efecte antiinflamatori dels AGw3, la del ràtio AGw6/AGw3. Segons l'evidència científica actual, es pot afirmar que els AGw6 i derivats són generalment proinflamatoris -principalment per la formació d'eicosanoides amb activitat proinflamatòria- per contra, els AGw3 són antiinflamatoris (18,20,22,24,25). Pel moment, no es pot demostrar quin seria la millor relació quantitativa en aquest ràtio AGw6/AGw3 per obtenir aquests beneficis, però sí es demostra que si es consumeixen en més quantitat els AGw3 hi ha una millora en la regulació dels processos inflamatoris (18,20,22,24,25). També, durant el procés de metabolització dels AGPI, hi ha una competició entre ambdós àcids i els seus derivats, degut a la similitud estereoquímica. A tall d'exemple, entre l'àcid araquidònic (AA) -metabòlit derivat de l'àcid linoleic AGw-6, proinflamatori- i l'EPA, es competeix per formar part dels fosfolípids de membrana (20). En altres paraules, els EPA i DHA disminueixen la producció d'eicosanoides derivats de l'AA degut a la competició per:

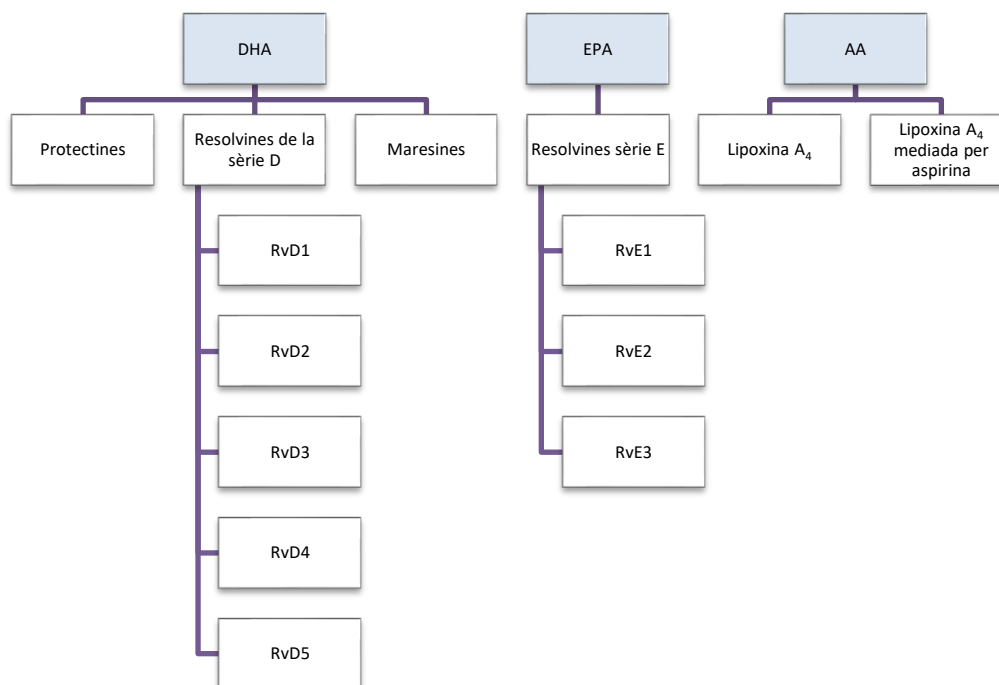
- 1) formar part de la membrana de fosfolípids així com la disminució en l'alliberament de l'AA d'aquestes membranes (20);
- 2) la inhibició de l'acció dels enzims lipooxigenasa (LOX) i ciclooxigenasa (COX) - encarregats de metabolitzar l'AA a eicosanoides- (20);
- 3) la competició amb l'AA pel metabolisme portat a terme pels enzims COX i LOX (20).

Tots aquests fenòmens són interessants a remarcar en el context de les MII ja que, com que alguns eicosanoides derivats de l'AA són proinflamatoris (alguns però, actuen com a resoludors de la inflamació), la dificultat per biotransformar eicosanoides derivats de l'AA gràcies a la influència dels AGw-3 implicaria una disminució de citocines, quimiocines, proteïnes de fase aguda i molècules d'adhesió proinflamatòries i, per tant, un efecte protector davant la inflamació (20).

### 3.1.3. Participació en la resposta immunitària

En la MII la resolució de la resposta inflamatòria aguda, que caracteritza el primer pas de la resposta immune precoç pot alleujar els símptomes i signes i/o la seva evolució. Per això, cal fer esment a un grup de metabòlits derivats principalment del DHA, que actuen com a mediadors lipídics bioactius: són els mediadors de resolució especialitzats o SPM (*specialized pro-resolving mediators*). Aquests, es biosintetitzen durant la resposta aguda a la inflamació i formen part de la fase de resolució de la resposta aguda inflamatòria. Deriven principalment del DHA i de l'EPA i en una minoria de l'AA. Els seus derivats metabòlits apareixen a la següent figura:

**Figura 3. Derivats metabòlits dels DHA, EPA i AA:**



Font: versionat del Tratado de Nutrición: Tomo 2, cap. 3 pàg. 71

De manera general, aquests mediadors de resolució actuen directament als macròfags i neutròfils. Indueixen una resposta antiinflamatòria al inhibir la migració i l'activació dels

granulòcits o PMN (polimorfonuclears, entre els que trobem els neutròfils, eosinòfils, basòfils i mastòcits) i l'activació neuronal sensorial promovent una limitació en la producció de citocines inflamatòries (19,26,27). En efecte, regulen les cèl·lules del sistema immunitari de manera que:

- Promouen la producció de cèl·lules T reguladores (Treg) (19,26,27). Les Treg són limfòcits T (immunitat adaptativa) que regulen o suprimeixen altres cèl·lules del sistema immunitari i protegeixen de les malalties autoimmunitàries (28);
- Estimulen les NK (*natural killer*) per desencadenar l'apoptosi dels granulòcits (26). Les NK són les úniques cèl·lules blanques que actuen a nivell de la immunitat innata. Formen part de la primera línia de defensa de l'hoste (29);
- Impliquen als macròfags (cèl·lules presentadores d'antígens o CPA i pròpies de la immunitat innata) a fagocitar bacteris i altres substàncies nocives i eliminar les cèl·lules apoptòtiques mitjançant eferocitosi (26). L'eferocitosi és el procés en el qual la membrana de la cèl·lula fagocítica (macròfag) envolta la cèl·lula apoptòtica, prevenint l'alliberació de substàncies tòxiques al medi intracel·lular abans que es mori;
- Recluten monòcits no inflamatoris -formen part de les CPA i també actuen a nivell d'immunitat innata. Són percussors de macròfags quan arriben als teixits- (19,26,27);
- Estimulen els macròfags a captar i eliminar PMN apoptòtics i partícules microbianes (19,26,27);
- Augmenten els mecanismes de defensa antimicrobians i l'aclariment de les superfícies de les mucoses (19,26,27);
- Bloquegen les prostaglandines i leucotriens (derivats eicosanoides de l'AA) i redueixen l'alliberació i les accions de TNF- $\alpha$  ; entre d'altres (19,26,27).

De manera més específica, cada metabòlit tindrà una o varies cèl·lules diana on actuar, amb múltiples efectes sobre elles. N'és un exemple la Rv-E<sub>1</sub> encarregada de disminuir la producció i migració de les cèl·lules dendrítiques, disminuir les senyals de fosforilació amb conseqüències sobre l'activació de la via NF- $\kappa$ B, disminuir la fibrosi tissular, augmentar l'apoptosi i aclariment dels PMN i augmentar la producció de LXA<sub>4</sub> (derivat eicosanoide amb propietats antiinflamatòries) (19,27).

#### **3.1.4. Regulació de la microbiota**

Dins del marc de les MII acostuma a predominar-hi una disbiosi intestinal conseqüent d'un desequilibri en la biodiversitat de bacteris (25). És molt recomanat que pel tractament preventiu i de control de les MII hi hagi un manteniment adequat d'aquesta microbiota intestinal (23). A més, s'ha vist que una microbiota saludable promou un estat immunitari òptim, gràcies al paper que juga de control i modulació d'aquest (23,25).

Darrerament s'ha descrit una correlació positiva entre el consum d'AGw3 i la regulació de la microbiota. Hi ha un estudi de revisió (18) que afirma que el consum d'AGw3 disminueix la presència de bacteris negatius com *Enterobacteria* i augmenta els beneficiosos com *Bifidobacteria*. És més, degut a la presència de bacteris beneficiosos, hi ha una disminució en l'alliberació de metabòlits secundaris perjudicials (proinflamatoris), i un augment de metabòlits beneficiosos com els AGCC, amb efectes antiinflamatoris (23).

#### **3.2. Àcids grassos de cadena curta**

Els AGCC (d'1-6 àtoms de carboni) són derivats metabòlits produïts per bacteris anaeròbics intestinals mitjançant la fermentació de fibra dietètica, midó resistent i fructooligosacàrids, molt presents en la DietMed (16). Els AGCC produïts més abundants són l'àcid acètic (acetat o AA), l'àcid propiònic (propionat o AP), i l'àcid butíric (butirat o AB), amb una proporció de 60:20:20 respectivament (30–33). La seva funció és principalment energètica, i s'usen com a substrat cel·lular per les cèl·lules epitelials intestinals. A més, tindran altres efectes relacionats amb les MII com es veurà a continuació (16,34).

La producció d'AGCC dependrà del tipus de microorganismes presents en l'hoste així com del temps el qual el bolus alimentari triga a recórrer l'intestí (16). Tenint en compte que en persones amb MII hi ha una desregulació de la microbiota intestinal amb una disminució de bacteris productors de AGCC així com una alteració en la motilitat intestinal, la producció d'AGCC es pot veure alterada (16,32,33). Cal remarcar que, tan a baixes dosis com en altes dosis de producció (de butirat sobretot), hi haurà conseqüències negatives en l'hoste (34).

Els bacteris productors de butirat i les concentracions de butirat intestinals estan associades tant amb la inflamació intestinal com amb l'activitat extraintestinal immunològica, pròpies de les MII (17). És a dir, el butirat té un paper actiu en la regulació de l'homeòstasi i manteniment de l'epiteli intestinal, la regulació del sistema immunitari, el manteniment de la microbiota intestinal i el manteniment d'un potencial antineoplàsic (17,32). A més, i malgrat que encara falten estudis que explorin els mecanismes d'acció, s'ha relacionat l'àcid acètic amb el manteniment del balanç energètic, l'homeòstasi metabòlica, la resistència a la oxidació, a

l'estrès mitocondrial i a la influència sobre la immunitat (33). El propinat també es veu relacionat amb la prevenció de la colonització de bacteris patògens, inhibint els gens de bacteris invasius (30). No obstant això, cal recalcar que la relació entre AGCC i les MII és molt complexa i no queda plenament compresa (16).

### 3.2.1. Efecte antioxidant, antiinflamatori i immunoregulador

La interacció que tenen els AGCC amb els receptors de membrana de les proteïnes G, GPRs o FFAR (*free fatty acids receptors*) i les seves conseqüències en l'activació de cascades de senyalització antiinflamatòries es veuen resumides a la següent taula (Taula 2).

**Taula 2. Interacció entre els AGCC i els receptors de membrana de les proteïnes G.**

GPRs	Cèl·lules/teixits on s'expressen	Efectes
<b>GPR41</b>	Enteròcits, Cel. Enteroendocrines, Colonòcits, Basòfils, Monòcits, Macròfags, Cel. Dendrítiques, Cel. Limfoides innates, Limfòcits T	Interacció amb neutròfils (16,35) ↑ Producció IL-22 (36)
<b>GPR43</b>	Colonòcits, Eosinòfils, Basòfils, Mastòcits, Neutròfils, Monòcits, Macròfags, Cel. Dendrítiques, Cel. Limfoides innates, Limfòcits B, Limfòcits T, Limfòcits Treg.	↑ Producció de IL-10 (34) Inducció de quimiotaxis dels neutròfils (34)
<b>GPR109A</b>	Colonòcits, Neutròfils (34), Cel. Dendrítiques Cel. Limfoides innates	↑ Producció de IL-10 (16,30,33,37) ↑ Diferenciació de Treg (30)

*IL-22= interleuquina 22; Treg= limfòcits T reguladors; IL-10= interleuquina 10.*

#### Quimiotaxis de neutròfils

La interacció dels AGCC amb els neutròfils és un tema controvertit ja que no queda clar entre la bibliografia científica la via per la qual actua. La infiltració exagerada de neutròfils al lloc de la inflamació podria incrementar al procés inflamatori (35). Però alhora, la promoció de la migració de neutròfils (quimiotaxis) al lloc de la infecció podria solucionar-la gràcies a la seva activitat fagocítica (16,34). No obstant això, en un estudi del 2021 es relaciona el butirat amb una supressió de la migració de neutròfils i amb una disminució de la magnitud de la resposta immunitària (35). A més, en aquest mateix estudi, s'observen els següents resultats:

- Inhibició de citocines proinflamatories alliberades per neutròfils de persones amb MII;
- Supressió de la producció de quimiosines derivades dels neutròfils i mieloperoxidases -en persones amb MII els teixits epitelials estan danyats, lo que incrementa l'alliberació d'aquestes quimiosines i mieloperoxidases-;

- Inhibició de la via HDAC;
- Supressió de la migració dels neutròfils i la debilitat per forma les NETs (trampes extracel·lulars de neutròfils) -recordar que hi ha una associació entre l'acumulació de neutròfils i la permeabilitat i dany a la mucosa-;
- Supressió dels gens relacionats amb la resposta inflamatòria i la migració de leucòcits.

### Interleuquina 22

L'increment de la producció d'interleuquina 22 (IL-22) (36) també té un paper destacable en la defensa de l'hoste. De manera general, s'allibera per les cèl·lules del sistema immunitari i té diverses funcions entre les quals cal destacar: l'efecte antiapoptètic, la capacitat de regeneració i proliferació en cas de ferides -per lo que participa en la preservació de la integritat de la barrera intestinal- i, l'activitat antimicrobial (38). De fet, en condicions d'inflamació crònica com en les MII, la IL-22 actua de manera protectora reduint la inflamació i promovent la regeneració dels teixits danyats (36,38). Els AGCC interactuen amb el sistema immunitari de manera que incrementen la producció d'IL-22 en els limfòcits. Aquest increment, es dona mitjançant diverses vies, entre les quals cal destacar la d'inhibició de la HDAC (36), via la qual se'n parlarà més endavant.

### Interleuquina 10

L'augment en la producció d'interleuquina 10 (IL-10) s'ha associat a els AGCC. Té una acció antiinflamatòria i és considerada una citocina antiinflamatòria relacionada amb l'elaboració de leucòcits i altres cèl·lules de l'organisme (34). Produïda per cèl·lules immunitàries (macròfags i alguns limfòcits T), actua reduint la inflamació provocant que altres cèl·lules immunitàries no sintetitzin citocines inflamatòries. També augmenta la producció d'anticossos i el seu temps de vida (28).

### Limfòcits T reguladors

La diferenciació dels Treg promou un control en la resposta immunitària (30). Una d'entre altres funcions que cal remarcar és la capacitat de suprimir l'activació i proliferació d'altres cèl·lules immunitàries mitjançant l'alliberació de citocines antiinflamatòries com TFG-b, IL-10 o adenosina (28).

### Inhibició de la HDAC

Una altre via d'actuació molt remarcada en la literatura científica on es veuen implicats AGCC i la interacció amb els GPRs és la inhibició de la histona desacetilasa o HDAC (16,17,30,36). Al tractar-se d'un enzim que s'encarrega de canviar la manera en com les histones s'uneixen a l'ADN, l'activitat cel·lular es veurà alterada. A continuació s'exposa un llistat d'efectes més remarcats en la inhibició de la HDAC:

- Modulació de la funció de les cèl·lules T, de manera que es contribueix en la diferenciació de les T *helper* i Treg en els seus derivats (16,17,34).
- Estimulació de la producció d'IgA, la qual ajuda a tenir tolerància immunitària intestinal; i de limfòcits B intestinals, lo que provocarà un control i manteniment en l'alliberació de citocines proinflamatòries i d'anticossos (16,34).
- Protecció del creixement i supervivència de les cèl·lules neoplàsiques del colon. Aquest fenomen és conegut com la "paradoxa del butirats", i resumidament consisteix en que la pròpia inhibició del HDAC promou la inhibició del cicle cel·lular i la posterior apoptosi cel·lular de cèl·lules danyades (17,30,33).
- Potenciació de l'expressió de pèptids antimicrobians i mucina, que protegeixen l'epiteli intestinal de patògens (17).
- A les cèl·lules dendrítiques aquesta inhibició produeix la supressió de la via NF-kB que té com a conseqüència l'augment de la IL-10, la disminució de l'interferó gamma o IFN- $\gamma$ , i el factor de necrosi tumoral alfa o TNF- $\alpha$  (34).
- Incrementa l'expressió del Foxp3 mitjançant l'acetilació de la via histona H3 (17,32-34). Aquest gen és clau per la regulació del sistema immunitari, sobretot en el desenvolupament i funció dels Treg (39).

#### Factor de transcripció: AhR

Per l'altre banda, el butirats actua com a lligand de factors de transcripció com l'*aryl hydrocarbon receptor* (AhR) (32). Normalment, en l'absència de lligand, l'AhR es troba al citoplasma cel·lular en un estat inactiu. Però quan s'uneix amb un lligand, s'activa i es transloca cap al nucli formant un factor de transcripció funcional, que permetrà regular l'expressió genètica dependent de l'AhR (32). En una revisió del 2023 (40), es correlaciona la disminució d'activació de l'AhR amb la disbiosi de les persones amb MII i les conseqüències que això implica (desordres inflamatoris intestinals degut a sobrecreixement bacterià descontrolat, translocació microbial, producció de citoquines proinflamatòries, etc.). També, s'enumeren mutacions genètiques de persones amb MII lligades a l'expressió d'aquest factor de transcripció. Malauradament, els mecanismes pels quals es creu que l'AhR protegeixen la

integritat de la barrera intestinal, la inflamació i la regulació de la immunitat, segueixen en vies d'investigació, tot i que es comença a contemplar la seva rellevància en la prevenció i tractament de les MII i altres patologies digestives i autoimmunitàries (40).

### **3.2.2. Regulació de la microbiota**

La fibra és imprescindible pel manteniment de l'homeòstasi intestinal (16). És l'encarregada d'aportar energia als bacteris comensals de l'organisme i regular l'equilibri de la microbiota intestinal (16). En efecte, la interacció entre AGCC i el metabolisme intestinal formarà part d'un seguit de relacions pro-positives ja que, la producció d'AGCC promou -entre altres funcions- el manteniment de l'homeòstasi intestinal (16).

El butirat és un regulador de la microbiota (16,30), serveix com a font d'energia principal pels colonocits i té un efecte protector davant altres microorganismes més patogènics i/o toxines (16,30). Un dels seus efectes es troba en la estimulació de la producció de mucines, proteïnes que formen part de la capa de mucus intestinal i exerceixen de barrera física, química i immunològica (32). Això és mitjançant la via AP-1 (factor de transcripció) i l'acetilació o metilació d'histones al gen MUC2 -un dels principals gens productors de mucina de les cèl·lules caliciformes de l'epiteli intestinal- (30,32,34). També, ajuda a mantenir l'equilibri mitjançant la reducció de la translocació microbiana (16).

En part, a les MII apareix una alteració en l'expressió de molècules d'adhesió com claudines i ocludines -encarregades de la permeabilitat de l'epiteli intestinal- (32). Com que els AGCC estan implicats en l'augment de l'expressió de proteïnes *tight junction* i altres molècules d'adhesió, es fortifica la barrera física, afectada per la pròpia malaltia (16,32,34). Mitjançant les vies de l'AMPK i Akt, es creu que el butirat facilita aquest assemblatge de les *tight junctions*, i per tant, hi ha un millor control de la permeabilitat intestinal (16,32). Tot i així, encara falten estudis que investiguin específicament aquesta relació (16,32).

## **4. Discussió i conclusions**

Aquest treball revisa la possibilitat d'utilitzar els derivats metabòlits de la AGw3 i AGCC per millorar la simptomatologia de persones amb MII. L'elevada informació científica relativa al tema d'estudi, comporta un ventall de possibilitats a investigar. Considerant l'elevada incidència i prevalença de MII en els països occidentalitzats, es considera que els canvis d'alimentació i de nutrició entre la població és un factor clau en l'evolució de la malaltia (1).

A hores d'ara, encara no s'ha trobat cap dieta específica per a persones amb aquesta patologia (13). Tenint en compte que les MII cursen d'una inflamació crònica, mantenir una regulació i control en la inflamació aguda podria ser beneficiós per la prevenció de l'aparició del brot típic

de les MII i, conseqüentment, un millor control sobre la MII. Tanmateix, el consum d'AGw3 modula el tipus de microorganismes, disminueix els mediadors proinflamatoris, regula els nivells d'AGCC i regula la immunitat de l'hoste. Ara bé, dins la bibliografia científica hi ha una certa controvèrsia pel que fa a la suplementació d'AGw3 i l'estat de salut de persones amb MII ja que manquen estudis clínics específics sobre el tema (18,23). A més, estudis clínics que investiguen sobre l'ús d'AGCC com a complements alimentaris en persones amb MII es troben en la mateixa situació, i no poden extrapolar-se els resultats (30). Malgrat tot, la revisió dels mecanismes d'acció dels derivats metabòlits dels AGCC, mostra com promouen un manteniment de l'homeòstasi intestinal i la presència d'una correlació positiva entre microbiota saludable i estat de remissió de les MII, ambdós efectes recomanables per a persones amb MII (33).

En resum, d'una banda es pot concloure que els derivats metabòlits dels AGw3 i dels AGCC provinents de la DietMed poden millorar els símptomes de la MII, però encara calen més estudis d'intervenció per confirmar-ho. D'altra banda, es coneixen els mecanismes d'acció que justifiquen aquests processos, però encara s'estan investigant altres possibles mecanismes.

## **5. Limitacions i fortaleces**

La present revisió presenta una sèrie de limitacions que podria reduir la generalització dels resultats. Per una banda, l'absència d'estudis clínics així com estudis específics sobre el tema realitzats en humans, comporta una limitació per l'anàlisi dels resultats. Això també s'ha vist limitat per la mostra reduïda en els diferents estudis utilitzats. Per l'altra banda, la limitació de temps com a criteri d'exclusió ( $\geq 2018$ ) i la restricció d'accés davant certs articles, ha afectat a l'omissió d'articles que haguessin pogut ser útils.

Tanmateix, hi ha una sèrie de fortaleces a destacar. Fins ara, no hi ha cap estudi que recopilï informació sobre els mecanismes d'acció dels derivats metabòlits dels AGw3 i AGCC i la relació amb aquesta patologia. Així mateix, aquest estudi presenta el perquè i el com d'aquests mecanismes d'acció associats a la MII. A més, la recerca i relació de tota la informació trobada comporta la possibilitat de noves preguntes per a seguir investigant.

## **6. Aspectes de futur per investigar**

De cara en endavant hi ha molta recerca a fer entorn a les MII. Per una banda, els estudis sobre l'etiopatologia queden limitats per una manca de coneixement intrínsec de la malaltia. Per altra, els estudis sobre tractaments, tant convencionals com alternatius, estan per descobrir. I entremig hi ha una xarxa de vies, mecanismes i efectes desconeguts que poc a poc, es van descobrint. Per això, la ciència i la investigació han de continuar investigant per

trobar l'explicació a totes les incògnites que, fins ara, segueixen existint. Així mateix, respecte el tema objectiu d'aquesta revisió, encara ara manquen molts estudis clínics per confirmar el potencial terapèutic dels AGw3 i AGCC amb les MII. Com s'ha anat desenvolupant al llarg del treball, hi ha mancances, buits i contradiccions les quals no poden explicar-se. Una de les maneres d'omplir aquests buits serà realitzant estudis 'òmics' específics en persones amb MII, i veure els mecanismes d'acció dels metabòlits.

## Bibliografia

1. Younis N, Zarif R, Mahfouz R. Inflammatory bowel disease: between genetics and microbiota. *Mol Biol Rep* [Internet]. 2020;47(4):3053–63.
2. Nasef NA, Mehta S. Role of inflammation in pathophysiology of colonic disease: An update. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(13):4748.
3. Porter RJ, Kalla R, Ho G-T. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res* [Internet]. 2020;9:294.
4. Hu C, Liao S, Lv L, Li C, Mei Z. Intestinal immune imbalance is an alarm in the development of IBD. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2023;2023:1073984.
5. Reznikov EA, Suskind DL. Current nutritional therapies in inflammatory Bowel Disease: Improving clinical remission rates and sustainability of long-term dietary therapies. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(3):668.
6. Papada E, Amerikanou C, Forbes A, Kaliora AC. Adherence to Mediterranean diet in Crohn's disease. *Eur J Nutr* [Internet]. 2020;59(3):1115–21.
7. Gubatan J, Kulkarni CV, Talamantes SM, Temby M, Fardeen T, Sinha SR. Dietary exposures and interventions in inflammatory bowel disease: Current evidence and emerging concepts. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(3):579.
8. Vrdoljak J, Vilović M, Živković PM, Tadin Hadjina I, Rušić D, Bukić J, et al. Mediterranean diet adherence and dietary attitudes in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(11):3429.
9. Fiorindi C, Dinu M, Gavazzi E, Scaringi S, Ficari F, Nannoni A, et al. Adherence to mediterranean diet in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2021;46:416–23.
10. Limketkai BN, Godoy-Brewer G, Parian AM, Noorian S, Krishna M, Shah ND, et al. Dietary interventions for the treatment of inflammatory bowel diseases: An updated systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023;21(10):2508-2525.e10.
11. Turpin W, Dong M, Sasson G, Raygoza Garay JA, Espin-Garcia O, Lee S-H, et al. Mediterranean-like dietary pattern associations with gut microbiome composition and subclinical gastrointestinal inflammation. *Gastroenterology* [Internet]. 2022;163(3):685–98.
12. Çelik K, Güveli H, Erzin Y, Kenge EB, Özlü T. The effect of adherence to Mediterranean diet on disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* [Internet]. 2023;34(7):714–9.

13. Limketkai BN, Iheozor-Ejiofor Z, Gjuladin-Hellon T, Parian A, Matarese LE, Bracewell K. Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019.
14. Abbas N, Shakil M, Akhtar Rana Z, Basharat Ali S, Ayub Awan A, Gul S. A systematic review of the role of diet in ulcerative colitis. *Cureus [Internet]*. 2023;15(5):e39350.
15. Haskey N, Estaki M, Ye J, Shim RK, Singh S, Dieleman LA, et al. A Mediterranean Diet Pattern improves intestinal inflammation concomitant with reshaping of the bacteriome in ulcerative colitis: A randomised controlled trial. *J Crohns Colitis [Internet]*. 2023;17(10):1569–78.
16. Shin Y, Han S, Kwon J, Ju S, Choi TG, Kang I, et al. Roles of short-chain fatty acids in inflammatory bowel disease. *Nutrients [Internet]*. 2023;15(20):4466.
17. Salvi PS, Cowles RA. Butyrate and the intestinal epithelium: Modulation of proliferation and inflammation in homeostasis and disease. *Cells [Internet]*. 2021;10(7):1775.
18. Fu Y, Wang Y, Gao H, Li D, Jiang R, Ge L, et al. Associations among dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids, the gut Microbiota, and intestinal immunity. *Mediators Inflamm [Internet]*. 2021;2021:8879227.
19. Abdolmaleki F, Kovanen PT, Mardani R, Gheibi-Hayat SM, Bo S, Sahebkar A. Resolvins: Emerging players in autoimmune and inflammatory diseases. *Clin Rev Allergy Immunol [Internet]*. 2020;58(1):82–91.
20. Djuricic I, Calder PC. Beneficial outcomes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on human health: An update for 2021. *Nutrients [Internet]*. 2021;13(7):2421.
21. Oppedisano F, Macrì R, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Maiuolo J, et al. The anti-inflammatory and antioxidant properties of n-3 PUFAs: Their role in cardiovascular protection. *Biomedicines [Internet]*. 2020;8(9):306.
22. Coniglio S, Shumskaya M, Vassiliou E. Unsaturated fatty acids and their immunomodulatory properties. *Biology (Basel) [Internet]*. 2023;12(2).
23. Fard A, Bording-Jorgensen N, Wine M. A Potential Role for Gut Microbes in Mediating Effects of Omega-3 Fatty Acids in Inflammatory Bowel Diseases: A. *Comprehensive Review*. 2023;80.
24. Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids. *Nutrients [Internet]*. 2018;10(11):1662.
25. Mentella MC, Scaldaferrì F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. Vol. 12, *Nutrients*. NLM (Medline); 2020.

26. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(20):5028.
27. Serhan CN, Levy BD. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest* [Internet]. 2018;128(7):2657–69.
28. Cancer dictionary NCI [Internet]. Cancer.gov. 2011 [cited the 20 of may 2024]. Available in: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/interleucina-10>.
29. Immunology.org. [cited the 20 of may 2024]. Available in: <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa-bitesized/celulas/celulas-t-reguladoras-tregs>.
30. Martyniak A, Medyńska-Przęczek A, Wędrychowicz A, Skoczeń S, Tomasik PJ. Prebiotics, probiotics, synbiotics, paraprobiotics and postbiotic compounds in IBD. *Biomolecules* [Internet]. 2021;11(12):1903.
31. Venegas DP, De La Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G. Short chain fatty acids (SCFAs) mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology Frontiers Media SA*. 2019;10.
32. Recharla N, Geesala R, Shi X-Z. Gut microbial metabolite butyrate and its therapeutic role in inflammatory bowel disease: A literature review. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(10).
33. Zhang D, Jian Y-P, Zhang Y-N, Li Y, Gu L-T, Sun H-H, et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal* [Internet]. 2023;21(1):212.
34. Gasaly N, de Vos P, Hermoso MA. Impact of bacterial metabolites on gut barrier function and host immunity: A focus on bacterial metabolism and its relevance for intestinal inflammation. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12:658354.
35. Li G, Lin J, Zhang C, Gao H, Lu H, Gao X, et al. Microbiota metabolite butyrate constrains neutrophil functions and ameliorates mucosal inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut Microbes* [Internet]. 2021;13(1):1968257.
36. Yang W, Yu T, Huang X, Bilotta AJ, Xu L, Lu Y, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun* [Internet]. 2020;11(1):4457.
37. Tan JK, Macia L, Mackay CR. Dietary fiber and SCFAs in the regulation of mucosal immunity. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2023;151(2):361–70.
38. Lanfranca P, Lin M, Fang Y, Zou J, Frankel W. Biological and pathological activities of interleukin-22. *Journal of Molecular Medicine*. 2016;94:523–34.

39. Tavakoli N, Hambly N, Sullivan BD, Bao DR. Forkhead box protein 3: Essential immune regulatory role. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2008;40:2369–73.
40. Hou J-J, Ma A-H, Qin Y-H. Activation of the aryl hydrocarbon receptor in inflammatory bowel disease: insights from gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2023;13:1279172.