

Department of Nutrition and Food Science

Efectos anti-inflamatorios de los polifenoles de mango en la enfermedad inflamatoria intestinal

Informe Final



Dr. Susanne Talcott (smtalcott@tamu.edu) and

Dr. Stephen Talcott (stalcott@tamu.edu)

Texas A&M University, Department of Nutrition and Food Science

1500 Research Parkway A

Centeq Research Plaza, Room 220F

College Station, TX 77843-2253

220K Centeq A
1500 Research Parkway
Phone: 979-458-1819
College Station, TX 77843-2253

Email: smtalcott@tamu.edu

Web: <http://nfsc.tamu.edu>

Resumen Ejecutivo

La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) presenta un importante factor de riesgo para el cáncer de colon [1] y las formas más comunes de este trastorno son la enfermedad de Crohn inflamatoria y colitis ulcerosa [2].

Los datos preliminares indican las fuertes actividades anti-inflamatorias del mango relevantes para la inflamación intestinal. Por esta razón, se realizó un estudio de consumo con pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

En general, los resultados de este estudio muestran lo siguiente:

1. La mayoría de los pacientes involucrados en este estudio sufrían de colitis ulcerosa leve a moderada
2. Los síntomas de la colitis intestinal se redujeron significativamente
3. Varios biomarcadores asociados con la inflamación disminuyeron después de 8 semanas de consumo de mango
4. GRO - una molécula asociada con el crecimiento del cáncer de colon se redujo significativamente
5. Lactobacilos intestinales y otras bacterias probióticas beneficiosas se incrementaron significativamente después del consumo de mango
6. Ciertos ácidos grasos de cadena corta, que son esenciales para un tracto intestinal sano e intacto, se incrementaron significativamente
7. Los altos niveles de endotoxina no sólo se asocian con inflamación intestinal, sino también con otras enfermedades inflamatorias crónicas. Después de 8 semanas de consumo de mango, los niveles altos de endotoxina en el plasma disminuyeron significativamente.
8. A pesar de un número de sujetos relativamente pequeño, este estudio dio resultados significativos y varios biomarcadores se habrían reducido significativamente con un mayor número de sujetos.
9. Todos los sujetos que completaron el estudio declararon que continuarán consumiendo mangos regularmente y que lo recomendarán a otras personas que padecen IBD y también a sus médicos.

Beneficios para la Industria del Mango:

1. La enfermedad intestinal está aumentando constantemente en los Estados Unidos y este estudio muestra claramente que el consumo regular de mango puede reducir los síntomas
2. Los resultados demuestran claramente los efectos mejoradores del consumo de mango en la enfermedad inflamatoria intestinal y también indican el potencial para prevenir la inflamación intestinal.
3. Además, el consumo de mango puede ayudar a los pacientes a evitar la ingesta de medicamentos con efectos secundarios graves, tales como inmunosupresores y corticosteroides.

Publicaciones:

Resúmenes y presentaciones orales

1. Kim H, Banerjee N, Ivanov I, Prudhomme K, Bisson W, Talcott S, Mertens-Talcott SU. Comparison of anti-inflammatory effects of Mango (*Mangifera Indica* L.) and Pomegranate (*Punica Granatum* L.) in rat colitis model. International Conference on Polyphenols and Health 2015, Tours, France

2. H Kim, Y Minamoto, ME Markel, J Suchodolski, S Talcott, SU Mertens-Talcott. Effects of Mango and Pomegranate Polyphenolics in the Modification of Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Rat Colitis Model. American Institute for Cancer Research 2014, Washington DC
3. Kim H, Banerjee N, Ivanov I, Talcott S, Mertens-Talcott SU. Comparison of Anti-inflammatory Mechanisms of Mango (*Mangifera Indica* L.) and Pomegranate (*Punica Granatum* L.) in DSS-induced Colitis. Experimental Biology, San Diego, 2014
4. Kim H, Banerjee N, Talcott S, Mertens-Talcott SU. Mango polyphenolics reduce inflammation in Intestinal Colitis - Potential Involvement of the miR-126/PI3K/AKT/mTOR pathway in vitro and in vivo. Society of Toxicology 2013, San Antonio

Manuscritos

1. Kim H, Banerjee N, Barnes RC, Pfent CM, Talcott ST, Dashwood RH, **Mertens-Talcott** SU. Mango polyphenolics reduce inflammation in intestinal colitis-involvement of the miR-126/PI3K/AKT/mTOR axis in vitro and in vivo. *Mol Carcinog.* 2017 Jan;56(1):197-207.
2. **Kim** H, Banerjee N, Ivanov I, Pfent CM, Prudhomme KR, Bisson WH, Dashwood RH, Talcott ST, **Mertens-Talcott** SU. Comparison of anti-inflammatory mechanisms of mango (*Mangifera Indica* L.) and pomegranate (*Punica Granatum* L.) in a preclinical model of colitis. *Mol Nutr Food Res.* 2016 Sep;60(9):1912-23
3. Kim H, Craig C, Venancio V, Barnes R, Talcott S, Mertens-Talcott SU. Consumption of Mango Attenuate Biomarkers for Inflammation and Symptoms in Individuals with Ulcerative Colitis, in preparation for *Mol. Nutr. Food Res.* 2017

Estos estudios en animales no fueron financiados con fondos proporcionados por la Junta Nacional de Mango.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (IBD) presenta un importante factor de riesgo para el cáncer de colon [1] y las formas más comunes de este trastorno son la enfermedad de Crohn inflamatoria y colitis ulcerosa [2]. Estudios anteriores indican que IBD afecta a 1,5 millones de personas en los EE.UU., 2,2 millones de personas en Europa, y muchos más en otros países [3]. La Sociedad Americana de Cáncer estima 134.490 nuevos casos de cáncer al colon, responsable de 49.190 muertes en los EE.UU. en 2016 [4]. El cáncer al colon puede desarrollarse a partir de lesiones precursoras o pólipos durante períodos de 10-15 años, lo que proporciona un tiempo prolongado para las medidas preventivas [5].

Polifenoles en el mango: Los polifenoles identificados en la parte comestible del mango (*Mangifera indica*) han sido previamente caracterizados e incluyen flavonoides como quercetina y kaempferol glucósidos, ácidos fenólicos, predominantemente ácido gálico, galoyl glucósidos, en parte polimerizados y en algunas variedades mangiferina [6] (Figura 1). En general, se han investigado los efectos citotóxicos [7] y anti-inflamatorios [8] de los polifenoles del mango, sin embargo, una comparación de varias variedades de mango en sus actividades citotóxicas en diferentes líneas celulares de cáncer por nuestro grupo de investigación demostró la citotoxicidad al cáncer de colon y las actividades anti-inflamatorias in vitro [9].

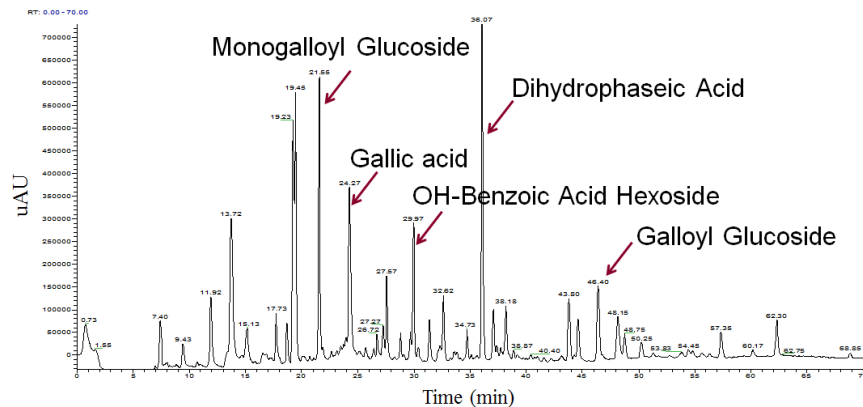


Figura 1. Perfil cromatográfico representativo de compuestos fenólicos en jugo de mango.

Polifenoles en el Cáncer de Colon y la Inflamación Intestinal. Múltiples estudios han demostrado los beneficios para la salud de compuestos vegetales secundarios en frutas y verduras, incluyendo granada, cítricos y curcuminoides [10]. Se ha encontrado que los polifenoles reducen los procesos inflamatorios en muchas enfermedades crónicas, como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer [11], y las enfermedades inflamatorias intestinales [12]. Se demostró previamente que los polifenoles, como la quercetina, las antocianinas y los polifenoles de toronja, influyen en la actividad enzimática antioxidante endógeno, suprimen la proliferación e inducen la muerte de células de colon cancerígenas, además de tener efectos antiinflamatorios en estudios in-vitro y con animales [13 - 15]. Nuestros datos preliminares indican que los polifenoles de granada, mango y otras frutas previenen la inflamación inducida, así como la carcinogénesis inducida por productos químicos [16 - 20]. Se han realizado pocos estudios clínicos con humanos utilizando polifenoles en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Un estudio previo con pacientes que padecían IBD investigó los efectos de la curcumina; un total de 99 pacientes indicaron que la curcumina co-administrado con la terapia de la corriente principal (sulfasalazina o derivados de mesalamina o corticosteroides) mejoró los síntomas de los pacientes y permitió una disminución en la dosis de corticosteroides o derivados de 5-ASA, o incluso la interrupción de la medicación [21]. En general, se demostró que la administración concomitante de curcumina con fármacos convencionales era eficaz, bien tolerada y segura para mantener la remisión, prevenir la recaída y mejorar los índices de actividad clínica [22]. Durante el proceso de obtención de un IND (Investigational New Drug Registration) para el tratamiento de mango, la Food & Drug Administration de Estados Unidos sugirió el uso de mangos como terapia adyuvante con los medicamentos usados comúnmente en lugar de probar los mangos por sí mismo en este ensayo clínico.

Objetivos: El objetivo de esta investigación fue evaluar los efectos del consumo de mango como tratamiento adyuvante de la terapia convencional en la enfermedad intestinal. Nuestro objetivo fue apoyar a la Junta Nacional de Mango para identificar los beneficios asociados con la ingesta de mango en la salud humana, lo que permite a la organización comercializar mejor esta fruta. Esta investigación también establece bases vitales para las obtenciones de reclamaciones legales y de marketing relacionadas con los beneficios para la salud del consumo de mango. Reconocemos que esto es fundamental para sustentar los beneficios del mango.

Significado: Los compuestos bioactivos del mango son biodisponibles y su eficacia anti-inflamatoria se ha demostrado en animales y seres humanos. Sin embargo, la eficacia de los mangos no se ha comparado previamente con respecto a la enfermedad inflamatoria intestinal leve. Para justificar futuros análisis farmacocinéticos y farmacodinámicos en ensayos clínicos

en seres humanos, evaluar la eficacia en la prevención o la resolución de la IBD es un paso necesario. Por lo tanto, nuestro objetivo fue determinar la relevancia clínica del mango como tratamiento adyuvante de la terapia convencional de la IBD. Los efectos del mango con el tratamiento farmacológico común usado en IBD leve o moderado se compararán con el tratamiento farmacológico solo. Si el mango o cualquier otro alimento rico en polyfenoles pudieran ser identificados como útiles para acortar o reducir la gravedad de los episodios de la enfermedad inflamatoria intestinal, la adición de polifenoles al tratamiento farmacológico convencional de la IBD tendría un impacto significativo en la salud pública.

Enfoque del estudio

Este ensayo clínico humano fue diseñado en colaboración con el Dr. David Binion, de la Universidad de Pittsburgh, y se realizó en el Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos de la Universidad Texas A & M de College Station, Texas. Los datos de un paciente provienen del Ertan Digestive Disease Center, Hospital Memorial Hermann, Houston, TX. Este estudio clínico fue diseñado como un ensayo clínico controlado en sujetos con enfermedad de Crohn activa (CD) leve o moderada o colitis ulcerosa moderada (UC).

El estudio se llevó a cabo después de la aprobación de las Juntas de Revisión Institucional (IRB) en la Universidad de Texas, Houston, TX y Texas A & M University, y se registró en www.Clinicaltrials.gov.

Población y reclutamiento: Hombres o mujeres de 18 a 79 años de edad con IBD (CD o UC) fueron reclutados en el Ertan Digestive Disease Center o Texas A & M University. El personal investigado obtuvo el consentimiento por escrito antes de comenzar el estudio. Los criterios de inclusión fueron: Tratamiento actual o previo (últimos 6 meses) con medicamentos IBD; Actualmente en un régimen de drogas estable durante al menos 3 semanas antes del comienzo de la fase de tratamiento de este estudio. Criterios de exclusión: antecedentes de eventos cardíacos agudos, convulsiones, accidente cerebrovascular o cáncer en los últimos 6 meses; hospitalizaciones recurrentes (2 o más hospitalizaciones en los últimos 6 meses); tratamiento de drogas para cualquiera de las condiciones enumeradas en los últimos 6 meses; abuso de alcohol o sustancias en los últimos 6 meses; consumo actual de tabaco mayor de 1 paquete por semana; disfunción hepática o renal; embarazo actual o lactancia (en el momento del cribado o en cualquier momento durante el estudio); alergia contra los mangos; hepatitis B, C o VIH; ejercicio regular (> 60 minutos, \geq 5 veces / semana); intolerancia a la lactosa conocida, sensibilidad al gluten o enfermedad celíaca; cirugía programada o programada relacionada con la IBD (sin incluir las endoscopias); estenosis intestinal relacionada con la IBD actual; Infección actual con *C. difficile*; resección intestinal previa.

Tratamientos de mango: Los mangos comercialmente disponibles fueron de la variedad Keitt. Estos mangos han sido importados de México como productos comerciales y han pasado por la inspección del USDA. A su llegada, los mangos fueron almacenados en un almacén de frutas en el Departamento de Horticultura, Texas A & M University, hasta madurar. Al madurar, los mangos fueron procesados de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) definidas por el Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos, Texas A & M University. En resumen, los mangos intactos se sometieron a un lavado en solución de blanqueador, se desecaron, se pelaron, se cortaron y se congelaron al vacío en bolsas de almacenamiento de alimentos (250-400 g) dentro de las 6 h de desecación. Las bolsas se almacenaron a -30 °C. La temperatura se controló diariamente.

Tratamientos: Se pidió a los sujetos que incluyeran 200-400 g de mango congelado todos los días en sus dietas. Los sujetos fueron aconsejados para aumentar su consumo de mango

lentamente durante la primera semana. Dado que la tolerabilidad de grandes cantidades de fruta rica en fibra varía entre sujetos y para cada paciente a lo largo del tiempo, este estudio permitió a los sujetos consumir mango dentro de un periodo de tiempo en lugar de una cantidad fija. El consumo de mango incremento de 200 g (dividido en dos porciones a lo largo del día) a 400 g (dividido en tres porciones iguales al día). Los sujetos recibieron una balanza para medir la cantidad de mango que consumían cada vez y se les pidió que registraran la cantidad exacta consumida cada día. A los sujetos se les permitió omitir su consumo de mango o reducirlo para acomodar cualquier posible problema digestivos que pudieran experimentar. Los sujetos consumieron su dieta regular, pero redujeron la ingesta de suplementos dietéticos a base de plantas que contienen compuestos secundarios como resveratrol, quercetina, taninos y también redujeron su energía derivada de carbohidratos en la misma cantidad que se suministra a través de su consumo de mango. El tratamiento con mango comenzó el primer día de estudio, o tan pronto como los sujetos pudieran clasificarse dentro de los criterios de inclusión y exclusión. Los sujetos que se sometieron a una endoscopia antes del comienzo de este estudio tuvieron que esperar al menos una semana antes de que el tratamiento del estudio pudiera iniciarse. La fase de tratamiento de este estudio duró 8 semanas. Se pidió a los sujetos que donaran sangre y muestras de heces en el primer y último día del estudio. La ingesta dietética de cada sujeto fue evaluada por un registro de alimentos de 72 horas, realizado en la primera y última semana del estudio. Se pidió a los sujetos que registraran todos los alimentos y bebidas que consumieran durante tres días. Los datos fueron analizados utilizando iProfile 3.0 (<http://iprofile.wiley.com>) y calculados como calorías, grasas, carbohidratos, fibra dietética y proteínas.

Evaluación de la gravedad de los episodios de IBD: Durante todas las visitas del estudio, la gravedad de los síntomas se evaluó utilizando el CIB Short Blood Inflammatory Questionnaire (SIBDQ) [23] y Simple Clínica Colitis Activity Index (SCCAI) [24]. Los resultados fueron comparados para cada sujeto, antes y después de la intervención nutricional.

Preparación y análisis del plasma: En el primer y último día de estudio (semana 1 y semana 8), se recogió una muestra de sangre de 10 ml utilizando sistemas Vacutainer® y tubos K2EDTA (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.). Para la preparación del plasma, los tubos se centrifugaron a 1.500 μ g durante 10 minutos a 4°C. Las muestras de plasma se almacenaron a -80°C hasta su análisis. Los biomarcadores inflamatorios se evaluaron en muestras de plasma de los sujetos tratados de acuerdo con las metodologías descritas a continuación.

Niveles de citoquinas inflamatorias en el plasma de sujetos: Se cuantificaron los niveles de varios marcadores inflamatorios en plasma mediante xMAP Multiplex Assay (Luminex 200, Luminex Corporation, Austin, TX, EE.UU.) usando perlas magnéticas adquiridas de EMD Millipore (Billerica, MA, EE.UU.) y siguiendo el protocolo del fabricante. Los analitos incluyeron interleucina 1 beta (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 10 (IL-10), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor de estimulación de colonias de macrófagos granulocíticos (GM-CSF), la interleucina 8 (IL-8), la interleucina 17A (IL-17A), la proteína inducida por interferón gamma 10 (IP-10), la proteína quimioattractiva monocítica 1 (MCP-1), el oncogén regulado por crecimiento (GRO), la interleucina 7 (IL-7) y la proteína inflamatoria de macrófagos 1-beta (MIP-1 β).

Análisis de endotoxinas en suero: Se midió la concentración de endotoxina en suero utilizando kits de ELISA de Lonza (Lonza, EE.UU.) [25].

Microbiota composición - Ensayos de PCR cuantitativa: qPCR dirigida 16S rRNA genes es una herramienta útil para cuantificar muy bajas concentraciones bacterianas en muestras fecales [26]. Se extrajo ADN bacteriano (200 mg) de muestras fecales utilizando un kit comercial de extracción de ADN (QIAGEN, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante [26].

Se realizaron ensayos de qPCR para grupos bacterianos seleccionados: bacterias totales (341F, 518R), Lactobacillus spp., Lactobacillus plantarum, Lactobacillus reuter, Lactococcus lactis, que son bien conocidos productores de tanasa [27]. Los datos qPCR se expresaron como cantidad de registro de ADN (fg) para cada grupo bacteriano en particular [28].

Análisis de SCFA: Se analizaron los SCFA mediante un sistema HPLC-PDA usando una columna de resina de intercambio catiónico fuerte de Aminex HPX-87H (300 x 7,8 mm) y se equipó con un cartucho de recarga de microguardos de intercambio iónico (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). El sistema HPLC-PDA constaba de un Módulo de Separación de Agua 2695 (Waters, Milford, MA), que estaba equipado con un detector de matriz de fotodiodos (PDA) de agua 2996. Las muestras (20 µl) se eluyeron isocráticamente con ácido sulfúrico 5 mM a 0,6 ml /min y la temperatura de la columna se mantuvo a 50 ° C. Butirato de sodio, ácido acético, propionato de sodio, y el ácido valerico fueron identificados y cuantificados comparando el tiempo de retención y los datos espectrales a 220 nm [29].

Análisis estadístico: Se realizó una prueba t de Student para la ingesta dietética, las puntuaciones de IBD, los marcadores inflamatorios y la endotoxina sérica. La prueba de Wilcoxon se utilizó para los análisis de microbiota y SCFA. Los datos se consideraron diferentes cuando $p < 0,05$.

Resultados

Reclutamiento:

El personal médico evaluó más de 80 sujetos basándose en los registros médicos. Más de 450 pacientes interesados fueron preseleccionados por nuestra enfermera de investigación. Los sujetos calificados fueron sujetos a una revisión adicional.

Inscripción:

Se inscribieron 22 sujetos y no completaron el estudio basándose en:

Condiciones mentales, cambios en la gravedad de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento con mango, alergia al tratamiento debido a fibra y problemas de programación

Terminado:

Un total de 20 sujetos participaron en el estudio y 14 sujetos completaron el estudio.

Tabla 1: Datos demográficos del estudio

Parámetro	Población (n = 14)
Género	6 varones; 8 mujeres
Edad (años)	37 ± 17
Peso (kg)	78.8 ± 29.4

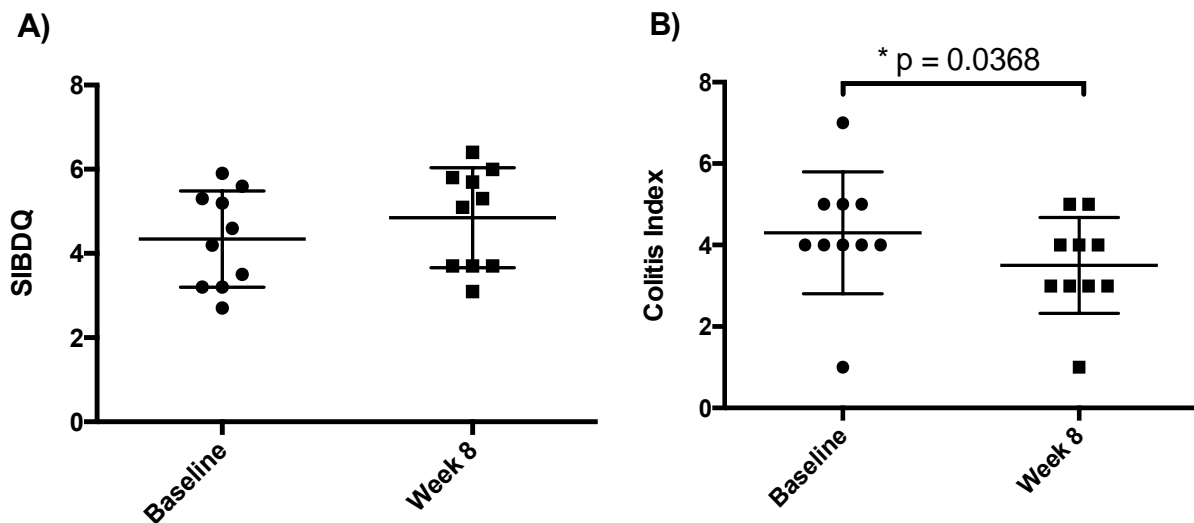
Perfil de la dieta: En la Tabla 2 se muestran los datos de ingesta de alimentos (calorías, grasas, colesterol, carbohidratos, fibra dietética y proteínas), evaluados mediante cuestionarios alimenticios (registro de alimentos de 72 h). La adición de frutos de mango condujo a una disminución significativa la ingesta de grasas; esto se refleja en la ingesta de calorías por los sujetos.

Table 2: La ingesta diaria de alimentos obtenida en el cuestionario de 72 horas

Variable		Baseline	8 weeks	Delta	p-value
Calories (kcal)	Mean	1781.4	1623.0	-158.4	0.0454*
	SD	799.3	772.3		
Fat (g)	Mean	78.5	63.5	-15.0	0.0212*
	SD	41.6	41.5		
Carbohydrates (g)	Mean	192.3	197.6	-5.3	0.7067
	SD	82.0	74.7		
Dietary fiber (g)	Mean	17.7	17.9	0.2	0.9025
	SD	4.8	5.9		
Protein (g)	Mean	70.8	62.3	-8.5	0.0813
	SD	38.1	33.8		

SIBDQ o SCCAI scores:

Se evaluaron las calificaciones del cuestionario de la enfermedad inflamatoria intestinal (SIBDQ) y de la actividad simple de la colitis clínica (SCCAI) durante cada visita. Los datos se presentan en la Figura 2. Los resultados muestran que la intervención nutricional con mangos disminuyó el índice de colitis a lo largo de la duración del estudio. SCCAI es una puntuación validada para ayudar a evaluar la gravedad de los sujetos que sufren de colitis ulcerosa. Los criterios para esta puntuación incluyen la frecuencia intestinal, la consistencia de heces, dolor abdominal, anorexia, náuseas / vómitos, manifestaciones extracolónicas y signos importantes (como la temperatura corporal y la sangre en las heces) [24]. Disminución SCCAI se ha asociado con la disminución de la severidad de la colitis ulcerosa [30, 31]. El SIBDQ se utiliza principalmente para la enfermedad de Crohn, sin embargo, la mayoría de los sujetos inscritos en este estudio sufrieron de colitis ulcerosa, por lo tanto, las puntuaciones SCCAI son relevantes para este estudio.

**Figura 2.** (A) SIBDQ and (B) Colitis Index scores.

La Tabla 3 muestra los niveles de biomarcadores inflamatorios al inicio y después de 8 semanas de intervención nutricional. El análisis estadístico encontró que la intervención

nutricional de 8 semanas con mangos condujo a la disminución de los niveles del factor de estimulación de colonias de macrófagos de granulocitos (GM-CSF), proteína quimioatrayente monocítica-1 (MCP-1) y oncogén regulado por crecimiento (GRO).

Tabla 3. Cambios en el nivel de biomarcadores inflamatorios al inicio y 8 semanas de participación en el programa.

Variable (pg/mL)		Baseline	8 weeks	Delta	p-value
IL-1 β	Mean	0.77	0.85	0.08	0.0518
	SD	0.41	0.47		
IL-6	Mean	1.00	1.25	0.25	0.1542
	SD	0.75	0.93		
IL-10	Mean	24.98	25.43	0.45	0.8421
	SD	26.22	24.79		
TNF- α	Mean	1.382	1.699	0.32	0.1622
	SD	1.038	1.391		
GM-CSF	Mean	120.6	88.54	-32.06	0.0444*
	SD	197.4	160.5		
Eotaxin	Mean	97.96	91.21	-6.75	0.5975
	SD	77.45	92.75		
IL-8	Mean	40.57	39.17	-1.40	0.4034
	SD	82.09	85.28		
IL-17A	Mean	31.24	35.86	4.62	0.5150
	SD	74.02	94.04		
IP-10	Mean	465.8	350.5	-115.3	0.2075
	SD	367.6	296.1		
MCP-1	Mean	225.9	165.5	-60.4	0.0199*
	SD	71.80	60.80		
GRO	Mean	1247	959.6	-287.4	0.0177*
	SD	599.4	511.6		
IL-7	Mean	31.22	45.46	14.24	0.3818
	SD	74.07	123.0		
MIP-1 β	Mean	112.0	99.94	-12.06	0.2645
	SD	298.6	266.7		

IL-1 β : interleukin 1 beta, IL-6 interleukin 6, IL-10: interleukin 10, TNF- α : tumor necrosis factor alpha, G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor, IL-8: interleukin 8, IL-17A: interleukin 17A, (IP-10): interferon gamma-induced protein 10, MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1, GRO: growth-regulated oncogene, IL-7: interleukin 7, MIP-1 β : macrophage inflammatory protein 1-beta.

Varios biomarcadores fueron recientemente reconocidos como biomarcadores para evaluar la gravedad de la IBD en humanos. GM-CSF se han asociado con IBD, ya que los niveles más altos de este marcador se han encontrado en las lesiones de la mucosa de la enfermedad de Crohn o pacientes con colitis ulcerosa [32, 33]. Por lo tanto, GM-CSF se ha utilizado como biomarcador de la mejora y la remisión de la IBD en los ensayos clínicos [34]. MCP-1 está involucrado en el reclutamiento de monocitos,

granulocitos, linfocitos y macrófagos desde el torrente sanguíneo a través del endotelio hasta la mucosa del colon, lo que lleva a una inflamación crónica y a una mayor susceptibilidad a la IBD [35]. Cuanto mayor sea la expresión de MCP-1 en la mucosa de los sujetos UC, mayor será la actividad de la enfermedad [36]. La GRO (growth-regulated oncogene) también desempeña un papel en la patogénesis de la IBD. Teniendo en cuenta los efectos de GRO como un oncogeno relacionados con el péptido, los investigadores creen que esta citoquina puede estar involucrada en el desarrollo de cáncer en pacientes con IBD [37]. Aumento de los niveles de GRO se encontraron en el suero de los sujetos con colitis ulcerosa [38] y otros autores consideran GRO un importante marcador de la actividad IBD [37].

Se realizaron análisis de grupos bacterianos seleccionados para medir los cambios en la composición de la microbiota intestinal por ingestión de bebidas de mango. El consume de mango incremento los niveles de tanasa *L. plantarum*, *L. Reuter* y *L. lactis*. Estas bacterias probióticas metabolizan galotanimos para liberar ácido gálico libre, el cual después se degrada para producir pirogalol [39]. Además, *L. plantarum*, *L. reuter* y *L. lactis* se sabe que tienen actividad anti-inflamatoria en el tratamiento de la colitis [40, 41]. En el nivel de género, el consumo de mango de 8 semanas en los pacientes con IBD mostró una tendencia creciente al nivel de *Lactobacillus* ($p = 0,1749$). A nivel de especie, la abundancia de *L. reuter* entre las bacterias productoras de tanasa aumentó después de 8 semanas de consumo de mango ($p = 0,0496$, prueba de Wilcoxon) (Figura 3).

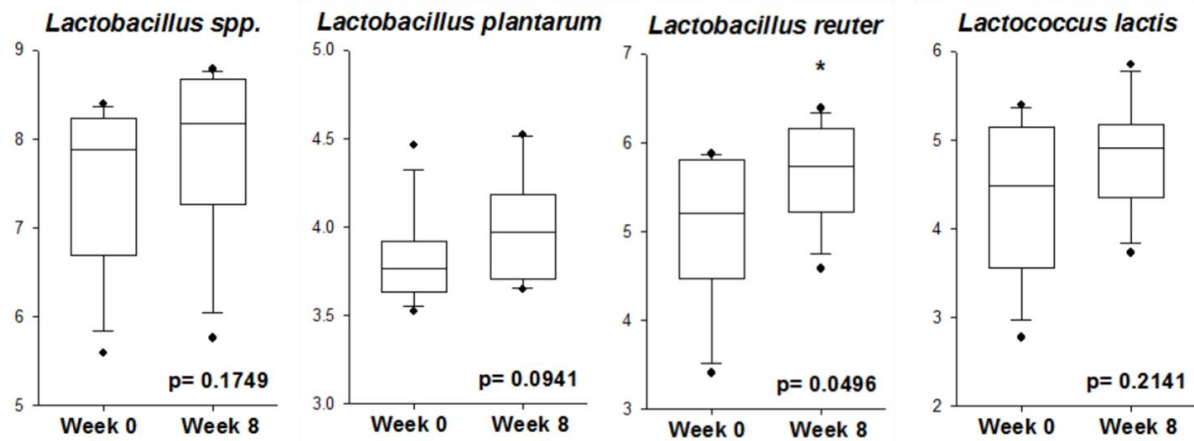


Figura 3. Efectos de consumo de mango por 56 días en la composición de microbiota en pacientes con IBD. Resultados cuantitativos de PCR en tiempo real para grupos bacterianos seleccionados. La cantidad de registro relativa se normalizó mediante el ADN (fg). Los asteriscos indican un aumento significativo en las proporciones relativas observadas entre los grupos ($n = 12$, prueba de Wilcoxon, $p < 0,05$).

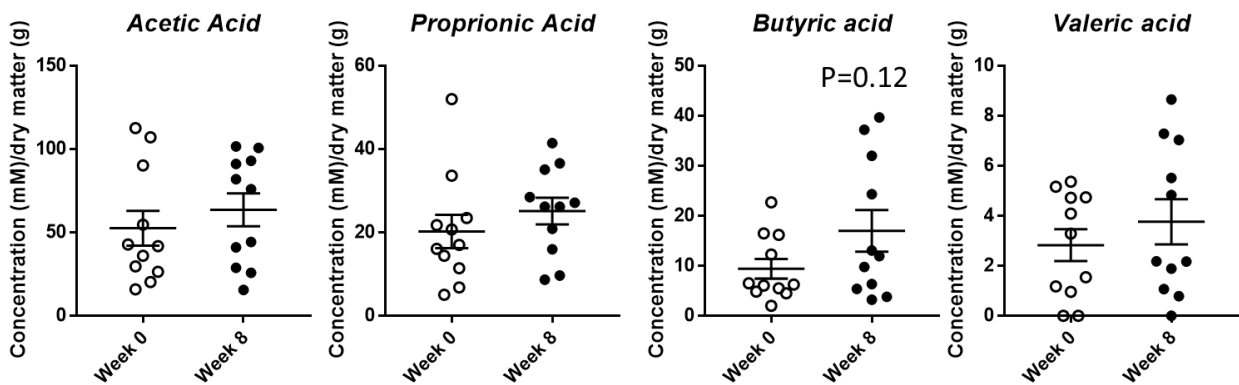


Figura 4. Producción de ácidos grasos de cadena corta por 56 días de consumo de mango en pacientes con IBD. Los resultados se expresan en mmol / g de contenido seco fecal (n = 12).

Se ha demostrado que las especies de *Lactobacillus* tienen efectos antiinflamatorios a través de la producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) [42]. SCFAs son metabolitos producidos a partir de carbohidratos no digeridos, fibras y polifenoles por la microbiota intestinal [43]. Sin embargo, ningún SCFA exhibió cambios significativos. Sólo 8 semanas de consumo de mango mostraron una tendencia creciente en el nivel de butirato ($p = 0,12$, prueba de Wilcoxon) (Figura 4).

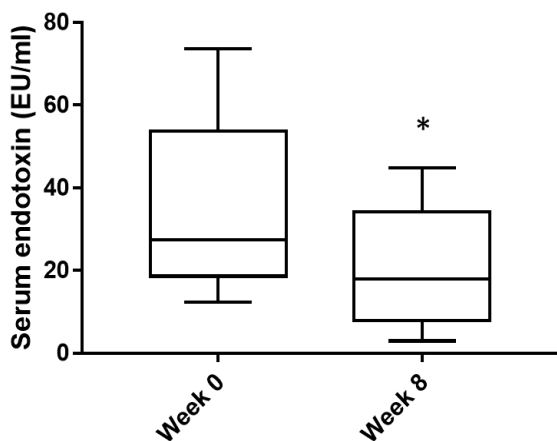


Figura 5. Niveles de lipopolisacáridos en suero de pacientes con IBD con 56 días de consumo de mango. Los resultados se expresan en EU / ml. Los asteriscos indican diferencia significativa entre los grupos (n = 12; t-test: $p = 0,04$).

Durante mucho tiempo se ha sugerido que las enfermedades inflamatorias intestinales y sistémicas se asocian con aumento de la permeabilidad LPS y dañado de la barrera epitelial y esto conduce a un aumento de los niveles de endotoxina en la sangre y otros tejidos. Además, los disturbios en la flora fecal sugieren un papel de LPS en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal [70]. La concentración de LPS en el suero se redujo significativamente después de 8 semanas de consumo de mango ($p = 0,04$) y esto indica que la actividad de las bacterias asociados con la inflamación en el intestino se reduce o que el consumo de mango mejoró significativamente la integridad intestinal y previene la filtración de moléculas de los intestinos (Figura 5).

Conclusión

En conjunto, nuestros resultados indican que la ingesta de mango ejerció efectos beneficiosos en el avance de la IBD, disminuyendo la gravedad de la enfermedad (puntuación SCCAI) y reduciendo los niveles de moléculas relevantes en el plasma después de 8 semanas de intervención nutricional. Además, el consumo de mango puede mitigar la inflamación en parte mejorando la composición de la microbiota intestinal y disminuyendo el nivel sérico de endotoxina.

Referencias:

1. Barral, M., et al., *Gastrointestinal cancers in inflammatory bowel disease: An update with emphasis on imaging findings*. Crit Rev Oncol Hematol, 2016. **97**: p. 30-46.
2. McConnell, B.B. and V.W. Yang, *The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Colorectal Cancer*. Curr Colorectal Cancer Rep, 2009. **5**(2): p. 69-74.
3. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1785-94.
4. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. CA Cancer J Clin, 2016. **66**(1): p. 7-30.
5. Half, E. and N. Arber, *Colon cancer: preventive agents and the present status of chemoprevention*. Expert Opin Pharmacother, 2009. **10**(2): p. 211-9.
6. Barreto, J.C., et al., *Characterization and quantitation of polyphenolic compounds in bark, kernel, leaves, and peel of mango (Mangifera indica L.)*. J Agric Food Chem, 2008. **56**(14): p. 5599-610.
7. Rajendran, P., G. Ekambaram, and D. Sakthisekaran, *Protective role of mangiferin against Benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in experimental animals*. Biol Pharm Bull, 2008. **31**(6): p. 1053-8.
8. Marquez, L., et al., *Mangiferin decreases inflammation and oxidative damage in rat brain after stress*. Eur J Nutr, 2012. **51**(6): p. 729-39.
9. Noratto, G.D., et al., *Anticarcinogenic effects of polyphenolics from mango (Mangifera indica) varieties*. J Agric Food Chem, 2010. **58**(7): p. 4104-12.
10. Patil, B.S., et al., *Bioactive compounds: historical perspectives, opportunities, and challenges*. J Agric Food Chem, 2009. **57**(18): p. 8142-60.
11. Scalbert, A., et al., *Dietary polyphenols and the prevention of diseases*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2005. **45**(4): p. 287-306.
12. Romier, B., et al., *Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response*. Nutr Rev, 2009. **67**(7): p. 363-78.
13. !!! INVALID CITATION !!! {Warren, 2009 #52}.
14. Kim, Y.S., et al., *Bioactive food components, inflammatory targets, and cancer prevention*. Cancer Prev Res (Phila), 2009. **2**(3): p. 200-8.
15. Larrosa, M., et al., *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, 2010. **21**(8): p. 717-25.
16. Kim, H., et al., *Comparison of anti-inflammatory mechanisms of mango (Mangifera Indica L.) and pomegranate (Punica Granatum L.) in a preclinical model of colitis*. Mol Nutr Food Res, 2016. **60**(9): p. 1912-23.
17. Nemeč, M.J., et al., *Polyphenolics from mango (Mangifera indica L.) suppress breast cancer ductal carcinoma in situ proliferation through activation of AMPK pathway and suppression of mTOR in athymic nude mice*. J Nutr Biochem, 2016. **41**: p. 12-19.
18. Nemeč, M.J., et al., *Pyrogallol, an absorbable microbial gallotannins-metabolite and mango polyphenols (Mangifera Indica L.) suppress breast cancer ductal carcinoma in situ proliferation in vitro*. Food Funct, 2016. **7**(9): p. 3825-33.
19. Kim, H., et al., *Mango polyphenolics reduce inflammation in intestinal colitis-involvement of the miR-126/PI3K/AKT/mTOR axis in vitro and in vivo*. Mol Carcinog, 2017. **56**(1): p. 197-207.
20. Banerjee, N., et al., *Mango polyphenolics suppressed tumor growth in breast cancer xenografts in mice: role of the PI3K/AKT pathway and associated microRNAs*. Nutr Res, 2015. **35**(8): p. 744-51.
21. Taylor, R.A. and M.C. Leonard, *Curcumin for inflammatory bowel disease: a review of human studies*. Altern Med Rev, 2011. **16**(2): p. 152-6.
22. Baliga, M.S., et al., *Curcumin, an active component of turmeric in the prevention and treatment of ulcerative colitis: preclinical and clinical observations*. Food Funct, 2012. **3**(11): p. 1109-17.
23. Jowett, S.L., et al., *The short inflammatory bowel disease questionnaire is reliable and responsive to clinically important change in ulcerative colitis*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(10): p. 2921-8.

24. Walmsley, R.S., et al., *A simple clinical colitis activity index*. Gut, 1998. **43**(1): p. 29-32.
25. Harte, A.L., et al., *Elevated endotoxin levels in non-alcoholic fatty liver disease*. Journal of inflammation, 2010. **7**(1): p. 15.
26. Suchodolski, J.S., et al., *Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease*. Vet Microbiol, 2010. **142**(3-4): p. 394-400.
27. Jimenez, N., et al., *Tannin degradation by a novel tannase enzyme present in some Lactobacillus plantarum strains*. Appl Environ Microbiol, 2014. **80**(10): p. 2991-7.
28. Garcia-Mazcorro, J.F., et al., *Effect of the proton pump inhibitor omeprazole on the gastrointestinal bacterial microbiota of healthy dogs*. FEMS Microbiol Ecol, 2012. **80**(3): p. 624-36.
29. Campos, D., et al., *Prebiotic effects of yacon (Smallanthus sonchifolius Poepp. & Endl), a source of fructooligosaccharides and phenolic compounds with antioxidant activity*. Food Chemistry, 2012. **135**(3): p. 1592-1599.
30. Huynh, H.Q., et al., *Probiotic preparation VSL#3 induces remission in children with mild to moderate acute ulcerative colitis: a pilot study*. Inflamm Bowel Dis, 2009. **15**(5): p. 760-8.
31. Krag, A., et al., *Profermin is efficacious in patients with active ulcerative colitis--a randomized controlled trial*. Inflamm Bowel Dis, 2013. **19**(12): p. 2584-92.
32. Noguchi, M., et al., *Increased secretion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in mucosal lesions of inflammatory bowel disease*. Digestion, 2001. **63 Suppl 1**: p. 32-6.
33. Ina, K., et al., *Increased mucosal production of granulocyte colony-stimulating factor is related to a delay in neutrophil apoptosis in Inflammatory Bowel disease*. J Gastroenterol Hepatol, 1999. **14**(1): p. 46-53.
34. Egea, L., Y. Hirata, and M.F. Kagnoff, *GM-CSF: a role in immune and inflammatory reactions in the intestine*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2010. **4**(6): p. 723-31.
35. Weber, B., L. Saurer, and C. Mueller, *Intestinal macrophages: differentiation and involvement in intestinal immunopathologies*. Semin Immunopathol, 2009. **31**(2): p. 171-84.
36. Banks, C., et al., *Chemokine expression in IBD. Mucosal chemokine expression is unselectively increased in both ulcerative colitis and Crohn's disease*. J Pathol, 2003. **199**(1): p. 28-35.
37. Mitsuyama, K., et al., *Increased circulating concentrations of growth-related oncogene (GRO)-alpha in patients with inflammatory bowel disease*. Dig Dis Sci, 2006. **51**(1): p. 173-7.
38. Korolkova, O.Y., et al., *Characterization of Serum Cytokine Profile in Predominantly Colonic Inflammatory Bowel Disease to Delineate Ulcerative and Crohn's Colitides*. Clin Med Insights Gastroenterol, 2015. **8**: p. 29-44.
39. Jimenez, N., et al., *Uncovering the Lactobacillus plantarum WCFS1 gallate decarboxylase involved in tannin degradation*. Appl Environ Microbiol, 2013. **79**(14): p. 4253-63.
40. Steidler, L., et al., *Treatment of murine colitis by Lactococcus lactis secreting interleukin-10*. Science, 2000. **289**(5483): p. 1352-1355.
41. Duany, R.K., et al., *Anti-inflammatory and immunomodulatory efficacy of indigenous probiotic Lactobacillus plantarum Lp91 in colitis mouse model*. Molecular biology reports, 2012. **39**(4): p. 4765-4775.
42. Kamada, N., et al., *Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease*. Nat Rev Immunol, 2013. **13**(5): p. 321-35.
43. Maslowski, K.M., et al., *Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43*. Nature, 2009. **461**(7268): p. 1282-6.