

FLAVONOIDES EN EL DESARROLLO Y CONTROL DE AUTOINMUNIDAD

Flavonoids in the development and control of autoimmunity

Yiser Martínez¹, Odalis Guerrero¹, Daniela García¹, Marlon Múnera^{1,2}

RESUMEN

El sistema inmunológico protege al cuerpo de infecciones y enfermedades pero también puede convertirse en un "arma de doble filo"; es decir, puede curar o dañar nuestros mecanismos fisiológicos debido a que el sistema inmunológico no reconoce entre agentes extraños y sus propias células corporales, generando así trastornos autoinmunes como diabetes tipo I, cirrosis biliar primaria, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, entre otros.

Los flavonoides son compuestos naturales, producidos como metabolitos secundarios por las plantas como mecanismo de defensa contra condiciones de estrés biótico y abiótico, principalmente; además, se ha confirmado que los flavonoides poseen una amplia gama de beneficios para la salud debido a sus propiedades nutraceuticas como antibacteriano, antioxidante y antiinflamatorio, aunque la actividad biológica más importante del flavonoide es el efecto antiinflamatorio incluyendo la inhibición de mediadores inflamatorios como especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico (NO). Por lo tanto, en este estudio se describen algunas enfermedades autoinmunes para determinar si son fundamentales estos compuestos en la dieta de la persona.

Objetivo. Desarrollar una perspectiva teórica sobre el impacto de los flavonoides en las enfermedades autoinmunes.

Conclusiones. Los efectos de los flavonoides son pleiotrópicos, dado que para ciertas enfermedades presenta beneficios, pero en otras puede inducir daño a nivel endocrino por la represión de genes que causa.

Palabras clave: flavonoides, autoinmunidad, sistema inmunológico, quercetina, hormonas.

ABSTRACT

Background. The immune system protects the body from infections and diseases, but it can act as a "double-edged sword" and can heal or even damage our physiological mechanisms, because the immune system does not recognize foreign agents and its own body cells, thus generating autoimmune disorders such as type I diabetes, primary biliary cirrhosis, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, systemic lupus erythematosus, among others; flavonoids are natural compounds, produced as secondary metabolites by plants as a defense mechanism against biotic and abiotic stress conditions, mainly, it has also been confirmed that flavonoids have a wide range of health benefits due to their nutraceutical properties as antibacterial, antioxidant and anti-inflammatory, although the most important biological activity of the flavonoid is the anti-inflammatory effect including the inhibition of inflammatory mediators such as reactive oxygen species (ROS) and nitric oxide (NO)². Therefore, in this study we describe some autoimmune diseases and determine if these compounds are essential in the diet of the person.

Objective. To develop a theoretical perspective on the impact of flavonoids in autoimmune diseases.

Conclusions. The effects of flavonoids are pleiotropic, this given that for certain diseases it presents benefits, however; in others it can induce endocrine damage due to the repression of genes it causes.

Keywords: flavonoids, autoimmunity, immune system, quercetin, hormones.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2023;54(1):12-14

INTRODUCCIÓN

Los flavonoides son un grupo de compuestos polifenólicos naturales que se encuentran principalmente en los organismos vegetales. Son metabolitos que surgen de la biosíntesis combinada de la vía del ácido siquímico y del acetato-malonato¹. Este componente protege al organismo del daño producido por agentes oxidantes, como los rayos ultravioletas, la polución ambiental y sustancias químicas

presentes en los alimentos, entre otras. Sin embargo, el ser humano no puede producir estas sustancias protectoras².

Los flavonoides se encuentran principalmente en frutas, verduras, semillas y flores, así como en cerveza, vino, té verde, té negro y soja, los cuales son consumidos en la dieta humana de forma habitual y también ser utilizados en forma de suplementos nutricionales, junto con ciertas vitaminas y minerales. Además, los podemos encontrar en extractos de plantas como arándano, *Ginkgo biloba*, cardo mariano o crataegus².

De acuerdo con lo expuesto, los flavonoides cumplen funciones importantes en la dieta del ser humano, por ende, una alimentación saludable y balanceada va a mejorar la calidad de vida.

BIOQUÍMICA DE LOS FLAVONOIDES:

Los flavonoides son metabolitos que surgen de la biosíntesis de la vía del ácido siquímico y del acetato-malonato, se acumulan en las vacuolas de las células vegetales y se encuentran de manera variable. Esto se da gracias a la hidroxilación, metoxilación y glicosilación de

1. Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia

2. Grupo de investigación GINUMED, Programa de Medicina, Corporación Universitaria Rafael Núñez. Cartagena, Colombia

Correspondencia: Prof. Marlon Múnera. Grupo de Investigación Médica (GINUMED). Corporación Universitaria Rafael Núñez Claustro 2. San Francisco. Cartagena, Colombia Tel: +57 300 529 5164. marmunera@gmail.com.

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 14/10/2022 | Aceptado: 10/11/2022

los anillos de sustitución; los flavonoides lipofílicos, agliconas, metoxilados y prenilados son sintetizados para proteger a las plantas³.

Estructuralmente, los flavonoides tienen un esqueleto de quince carbonos. En cuanto a su núcleo, está compuesto por dos anillos de benceno y un anillo de pirano que contiene oxígeno y se van a diferenciar por su nivel de oxidación del núcleo del anillo C del 4-oxoflavonoide básico (2-fenil-benzo- γ -pirona) así como en el patrón de sustitución de los anillos A y B. Teniendo en cuenta lo anterior, los flavonoides se clasifican en 8 principales grupos: flavonas, flavonoles, isoflavonas, flavan-3-oles, flavononoles, antocianidosins, chalconas y flavanonas³. Esta diversidad les permite funcionalmente desempeñar distintos papeles en el ámbito terapéutico, actuando como antioxidantes, antimutagénicos, antibacterianos, antiangiogénico, antiinflamatorio, antialérgico, moduladores enzimáticos, anticáncer y efectos inmunomoduladores al modular la diferenciación, la maduración y estimulación de células dendríticas. Además, intervienen en la acción biológica de células como eosinófilos, mastocitos y basófilos, modulando la respuesta inflamatoria al inhibir los factores quimio-tácticos, y reducen la desgranulación. Su efecto antiinflamatorio se debe a la unión de los radicales libres y la disminución de la producción de radicales, e inhiben el estallido y previenen la activación del inflamasoma⁴.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES:

ARTRITIS INFLAMATORIA

La artritis reumatoide se desarrolla por la infiltración de células T, células B, macrófagos y fibroblastos en la membrana sinovial, y como consecuencia se genera la destrucción articular y la pérdida de función. Podemos decir que uno de los mayores protagonistas que llevan a que esta se desencadene son las células Th17, las cuales tienen como función coordinar la inflamación del tejido, el daño del cartílago y el hueso y producir IL-17, que recluta neutrófilos al sitio de la inflamación y promueve la diferenciación de los osteoclastos generando erosión ósea y destrucción del cartílago. Además, las células Th17 también son causantes de otras dos citocinas, IL-22 e IL-21, que alteran la glicosilación de autoanticuerpos y favorecen la inflamación. Es de gran importancia saber que las células Tregs ayudan a regular la respuesta inflamatoria por medio de la transcripción FoxP3. Teniendo en cuenta lo anterior, se ha visto que existen varios flavonoides que actúan tanto en las células Th17 como en a nivel del FoxP3 y las Tregs entre estos encontramos

FIBROSIS PULMONAR

La fibrosis pulmonar (FP) es un trastorno pulmonar grave que se caracteriza por la acumulación excesiva

de matriz extracelular. En el período inicial de la FP, la afectación de los pulmones se da principalmente por infiltración de células inflamatorias, edema y congestión, que luego se convierte en lesión de células epiteliales alveolares (AEC), proliferación anormal de células productoras de ECM como células mesenquimales que incluyen fibroblastos (FB) y miofibroblastos (MFb). La sobreproducción de estas células resulta en cicatrización progresiva y pérdida de la función pulmonar.

En esta enfermedad, el consumo de flavonoides influye en el balance redox que se genera por la inflamación. Los estudios *in vitro* muestran que los flavonoides reducen la expresión de citoquinas proinflamatorias como la IL-8 y TNF alfa⁵. Los estudios en pacientes indican que flavonoides como la quercetina reducen la actividad de Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), un gen involucrado en la regulación del estrés oxidativo^{6,7}. En los modelos con ratas simulando fibrosis, la administración de flavonoides indujo regeneración del tejido pulmonar⁸. Estos resultados se han replicado en diferentes ensayos⁹. De acuerdo con los estudios celulares, los flavonoides favorecen la apoptosis en células a través de la sobreexpresión de los receptores de muerte tipo Fas y caveolina. De esta forma, inducen la apoptosis de células senescentes y reducen la formación de fibrosis⁹.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos del sistema nervioso central, tales como MBP, glucoproteína asociada a mielina, MOG, PLP, CRYAB y proteína específica de oligodendrocitos^{10,11}. Los procesos inflamatorios observados en esta enfermedad están principalmente controlados por el perfil Th17^{12,13}.

Los estudios sobre los efectos de los flavonoides sobre el desarrollo de la enfermedad indican que estos compuestos solo o en combinación pueden mejorar los síntomas de la esclerosis múltiple¹⁴. En pruebas clínicas se ha encontrado que síntomas como la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple disminuyeron significativamente cuando eran suplementados con bebidas de cacao enriquecidas con flavonoides^{15,16}. De acuerdo con estudios, los efectos de los flavonoides del cacao activan las vías PI3K/Akt, ERK1/2 y PKC, lo cual aumenta la supervivencia de las neuronas^{17,18}. La neuroprotección por flavonoides es un aspecto importante para considerar; esta propiedad se ha estudiado ampliamente, y sugiere que estos compuestos son claves para mejorar la función celular de las neuronas^{18,19}.

TIROIDITIS DE HASHIMOTO

Respecto a los estudios de los efectos de flavonoides como la quercetina en la tiroiditis, la literatura indica que estos

inducen daños o alteraciones a nivel de la función de la tiroides. Dichas alteraciones se deben a que los flavonoides inducen una represión en genes esenciales para la función de la tiroides, actuando como un disruptor endocrino. Algunos de los genes reprimidos por los flavonoides son *NIS*, *TSHR*, *TPO* y *TG*^{20,21}. En el caso del *NIS*, es un transportador por simporte de sodio/yodo, las alteraciones en este transportador se asocian al desarrollo de hipotiroidismo^{22,23}. Por lo tanto, los flavonoides al reprimir la expresión del gen *NIS* reduce el correcto transporte de yodo y sodio.

CONCLUSIÓN

Los flavonoides son moléculas orgánicas de amplio estudio por sus potenciales usos en medicina. La literatura con respecto a los efectos de flavonoides en enfermedades autoinmunes sugiere que no tienen un efecto beneficioso de manera global, ya que, para enfermedades como la tiroiditis de Hashimoto presenta contraindicaciones. Esto es de importancia, porque permite establecer límites en el uso de este tipo de moléculas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rengasamy KRR, Khan H, Gowrishankar S, et al. The role of flavonoids in autoimmune diseases: Therapeutic updates. *Pharmacol Ther* 2019;194:107-31.
2. Leyva-López N, Gutierrez-Grijalva EP, Ambríz-Pérez DL, Heredia JB. Flavonoids as Cytokine Modulators: A Possible Therapy for Inflammation-Related Diseases. *Int J Mol Sci* 2016;17.
3. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci* 2016;5:e47.
4. Pietta PG. Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod* 2000;63:1035-42.
5. Veith C, Drent M, Bast A, van Schooten FJ, Boots AW. The disturbed redox-balance in pulmonary fibrosis is modulated by the plant flavonoid quercetin. *Toxicol Appl Pharmacol* 2017;336:40-8.
6. Ma Q. Role of nrf2 in oxidative stress and toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2013;53:401-26.
7. Pi J, Zhang Q, Woods CG, Wong V, Collins S, Andersen ME. Activation of Nrf2-mediated oxidative stress response in macrophages by hypochlorous acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008;226:236-43.
8. Li J, Lin XY, Li JT, et al. [Effect of flavonoids from hedydari radix on pulmonary functions of pulmonary fibrosis rat]. *Zhong Yao Cai* 2013;36:771-5.
9. Hohmann MS, Habel DM, Coelho AL, Verri WA, Jr., Hogaboam CM. Quercetin Enhances Ligand-induced Apoptosis in Senescent Idiopathic Pulmonary Fibrosis Fibroblasts and Reduces Lung Fibrosis In Vivo. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2019;60:28-40.
10. Kuerten S, Lanz TV, Lingampalli N, et al. Autoantibodies against central nervous system antigens in a subset of B cell-dominant multiple sclerosis patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020;117:21512-8.
11. Hohlfeld R, Dormair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet Neurol* 2016;15:317-31.
12. Dos Passos GR, Sato DK, Becker J, Fujihara K. Th17 Cells Pathways in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Pathophysiological and Therapeutic Implications. *Mediators Inflamm* 2016;2016:5314541.
13. Rostami A, Ciric B. Role of Th17 cells in the pathogenesis of CNS inflammatory demyelination. *J Neurol Sci* 2013;333:76-87.
14. Bayat P, Farshchi M, Yousefian M, Mahmoudi M, Yazdian-Robati R. Flavonoids, the compounds with anti-inflammatory and immunomodulatory properties, as promising tools in multiple sclerosis (MS) therapy: A systematic review of preclinical evidence. *Int Immunopharmacol* 2021;95:107562.
15. Coe S, Axelsson E, Murphy V, et al. Flavonoid rich dark cocoa may improve fatigue in people with multiple sclerosis, yet has no effect on glycaemic response: An exploratory trial. *Clin Nutr ESPEN* 2017;21:20-5.
16. Coe S, Collett J, Izadi H, et al. A protocol for a randomised double-blind placebo-controlled feasibility study to determine whether the daily consumption of flavonoid-rich pure cocoa has the potential to reduce fatigue in people with relapsing and remitting multiple sclerosis (RRMS). *Pilot Feasibility Stud* 2018;4:35.
17. Solanki I, Parihar P, Mansuri ML, Parihar MS. Flavonoid-based therapies in the early management of neurodegenerative diseases. *Adv Nutr* 2015;6:64-72.
18. Frandsen JR, Narayanasamy P. Neuroprotection through flavonoid: Enhancement of the glyoxalase pathway. *Redox Biol* 2018;14:465-73.
19. Frandsen J, Narayanasamy P. Flavonoid Enhances the Glyoxalase Pathway in Cerebellar Neurons to Retain Cellular Functions. *Sci Rep* 2017;7:5126.
20. Giuliani C, Bucci I, Di Santo S, et al. The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function. *Food Chem Toxicol* 2014;66:23-9.
21. Giuliani C, Noguchi Y, Harii N, et al. The flavonoid quercetin regulates growth and gene expression in rat FRTL-5 thyroid cells. *Endocrinology* 2008;149:84-92.
22. Pohlenz J, Refetoff S. Mutations in the sodium/iodide symporter (NIS) gene as a cause for iodide transport defects and congenital hypothyroidism. *Biochimie* 1999;81:469-76.
23. Targovnik HM, Citterio CE, Rivolta CM. Iodide handling disorders (NIS, TPO, TG, IYD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31:195-212.