

Pomegranate Mesocarp against Colitis-Induced Visceral Pain in Rats.

Subjects: Others

Contributor: Lorenzo Di Cesare Mannelli

La gestione del dolore viscerale cronico correlato alle malattie infiammatorie intestinali o alla sindrome dell'intestino irritabile è ancora un problema clinico e continuano a essere studiate nuove strategie terapeutiche. Nel presente studio, è stata valutata l'efficacia di un decotto di melograno e dei suoi componenti polisaccaridici ed ellagitanninici nella prevenzione dello sviluppo del dolore addominale indotto da colite nei ratti. Dopo induzione della colite con acido 2,4-dinitrobenzensolfonico (DNBS), decotto di melograno (300 mg kg⁻¹), polisaccaridi (300 mg kg⁻¹) ed ellagitannini (45 mg kg⁻¹) sono stati somministrati per via orale per 14 giorni. Il trattamento ripetuto con decotto ha ridotto l'ipersensibilità viscerale negli animali colitici sia a 7 che a 14 giorni. Un'efficacia simile è stata dimostrata dai polisaccaridi, ma con minore potenza. Le ellagitannine somministrate a dose equivalente al contenuto di decotto hanno mostrato una maggiore efficacia nel ridurre lo sviluppo del dolore viscerale. Valutazioni macroscopiche e microscopiche eseguite sul colon 14 giorni dopo il danno hanno mostrato che tutte e tre le preparazioni hanno ridotto la quantità complessiva di mastociti, il numero di mastociti degranulati e la densità delle fibre di collagene nello stroma della mucosa. Sebbene gli ellagitannini sembrano essere responsabili della maggior parte degli effetti benefici del melograno sulla colite indotta da DNBS, i polisaccaridi supportano e ne migliorano l'effetto. Perciò,

Keywords: polisaccaridi ; ellagitannini ; punicalagin ; dolore viscerale cronico ; colite ; DNBS ; malattie infiammatorie dell'intestino ; IBS ; ratti

La presente ricerca mostra l'efficacia del decotto secco intero di melograno, nonché delle sue frazioni di ellagitannina e polisaccaride contro l'ipersensibilità viscerale indotta da colite nei ratti. È stata evidenziata la maggiore potenza della frazione ellagitannina rispetto alla frazione polisaccaridica. Inoltre, il trattamento ripetuto con decotto intero, polisaccaridi o ellagitannine ha ridotto significativamente le alterazioni macroscopiche del colon. L'infiltrato infiammatorio, il numero e la distribuzione delle cripte sono stati normalizzati, la densità volumetrica delle fibre di collagene è stata ridotta e il numero complessivo di mastociti nello stroma della mucosa è stato ridotto.

L'iniezione DNBS induce un'infiammazione locale che raggiunge un picco tra 3 e 7 giorni dopo l'iniezione [36]; la sua instillazione intracolonica sensibilizza la mucosa intestinale, portando ad aumentare la permeabilità epiteliale, l'apenizzazione delle proteine ospiti, la penetrazione microbica e l'infiltrazione di neutrofili, macrofagi e linfociti Th1 nella mucosa danneggiata [37]. L'ipersensibilità viscerale causata dalla somministrazione di DNBS e dal conseguente danno intestinale è di lunga durata [37 , 38] e persiste anche dopo la risoluzione della fase infiammatoria acuta [36 , 39 , 40]. Per questo motivo, questo modello animale viene spesso utilizzato come modello IBS / IBD postinfiammatorio [39 , 41 , 42].

L'ipersensibilità addominale correlata a queste patologie è attualmente trattata con approcci diversi, spesso insoddisfacenti. Nei pazienti con IBD, il dolore è gestito da farmaci antinfiammatori non steroidei, oppioidi, antispasmodici, anticonvulsivanti, antidepressivi triciclici o da un'intensificazione generica della terapia della malattia (aminosalicilati, corticosteroidi, immunomodulatori, agenti biologici, antibiotici e probiotici [43].

Il trattamento del dolore viscerale correlato all'IBS viene affrontato attraverso misure dietetiche (integrazione di fibre, oligosaccaridi a bassa fermentazione, dieta disaccaridica, monosaccaridi e polioli) e risorse farmacologiche, come antispasmodici, antidepressivi (TCA e SSRI), antagonisti 5-HT3 (alosetron), antibiotico non assorbito (rifaximina), secretagoghi (lubiprostone, linaclotide), agonista μ e κ , antagonista δ , antagonista H1 (ebastina), agenti GABAergici (gabapentin e pregabalin) e olio di menta piperita [24].

La maggior parte di queste terapie non può essere presa in considerazione per la gestione a lungo termine del dolore viscerale perché offre, in molti pazienti, pochi benefici associati a significativi effetti collaterali [44 , 45 , 46]. Per questi motivi, una crescente quantità di prove conferma che le sostanze di origine naturale possono esercitare potenti benefici protettivi, con minori effetti indesiderati in condizioni di infiammazione intestinale acuta o cronica [47]. È stato dimostrato

che una dieta ricca di frutta e verdura è in grado di ridurre l'incidenza e la prevalenza di IBD [48 , 49], poiché, oltre a influire sull'immunità dell'ospite e sulla funzione di barriera intestinale, i nutrienti dietetici possono modificare la composizione e la funzione del microbiota intestinale [50]. Recentemente, abbiamo riportato l'effetto antidolorifico viscerale di un sistema di molecole di origine vegetale [36].

Sin dai tempi antichi, grazie ai suoi benefici per la salute umana segnalati, il melograno ha attirato grande interesse da parte dei consumatori e dei ricercatori [51]. Oggi il melograno viene utilizzato per ingredienti alimentari funzionali e integratori alimentari in varie forme e numerosi fitochimici sono stati identificati nelle sue diverse parti [52]. I semi, i frutti, il succo e la buccia di melograno (che rappresentano la metà del suo peso) possiedono tutti componenti terapeutici che promuovono la salute sotto forma di vari composti bioattivi come acido ellagico, ellagitannine, punicalagine, acido punico, flavonoidi, antocianidine, antociani, flavonoli estrogeni, altri acidi grassi e flavoni adatti per applicazioni correttive [53 , 54 , 55]. Questo particolare profilo fitochimico è stato correlato all'ampia gamma di proprietà biologiche dei prodotti a base di melograno [56], spostando il melograno sotto i riflettori della ricerca nutrizionale e farmacologica. In effetti, prove scientifiche mostrano che molti dei suoi componenti presentano proprietà antimicrobiche, antidiarroiche, antiossidanti, antiulcera e antitumorale [57 , 58].

Pomegranate peels used to be one of the most valuable byproducts of the food industry, and have now attracted much attention due to their wide range of bioactivities. Polysaccharides extracted from pomegranate peels are known to possess excellent antioxidant and immunomodulatory properties [59]. Joseph and colleagues [60] demonstrated that a galactomannan extracted from the peel of *Punica granatum* L. fruit presents radical scavenging activity [61] and prebiotic effects, stimulating the growth of beneficial bacteria in the colon and maintaining a good state of health of the intestine [62]. In a dextran-sulfate-induced colitis animal model, Yue and colleagues [63] showed that the polysaccharides ameliorated the inflammatory response through lowering TNF- α , IL-1 β , IL-6, and MPO activity and increased AMPK activity. In 2016, Hung [64] and Segarra [65] showed that the administration of polysaccharides reduced the clinical score in different colitis animal models. Furthermore, the polysaccharides were able to prevent intestinal mucosal damage through Epidermal Growth Factor modulation, with a significant enhancement of mucus synthesis [66,67].

Another class of pomegranate compounds that has attracted much attention, are polyphenols [68]; they can be subdivided into flavonoids and nonflavonoids, but are mainly constituted by ellagitannins, particularly punicalgins. Polyphenols can directly act as antioxidants prior to absorption in the gut lumen (where their concentration is high), removing reactive oxygen species, or following absorption, via their influence on nuclear receptors and gene expression [69]. In addition, polyphenols strengthen intestinal barrier properties via fostering the growth of health beneficial bacteria and influence directly the permeability of the mucosa, via acting on the tight junctions [70,71,72,73]. Overall, polyphenols can improve gene expression related to the production of proteins required for tight junction integrity, including claudin-5, occludin, and zona occludens-1 [49].

Hydrolyzable tannins are among the most studied phytochemicals in pomegranate; they can be further grouped into ellagitannins and gallotannins [52]. Overall, more than 60 hydrolyzable tannins have been identified from pomegranate, and its peel is particularly rich in ellagitannins [74]. Cerdá and colleagues [75] showed that the administration of ellagitannins in rats decreased the MMP-9 level, with the prevention of NF κ B promoter activity. In addition, ellagitannins inhibit the activation of inflammatory pathways such as MAPK [76]. They can also inhibit angiogenesis through the downregulation of vascular endothelial growth factor in cancers [54].

Ellagitannins are not absorbed as such, but they are hydrolyzed in ellagic acid at the intestinal level; ellagic acid and punicalagin are also poorly absorbed in the stomach and small intestine, but they are further metabolized by the gut microbiota to urolithins, mainly Uro-A and Uro-B [77,78,79,80]. Emerging experimental evidence has suggested that urolithins play a major role in the anticancer, anti-inflammatory, and antiaging activities of pomegranate fruit and products [81,82]. Recently, Singh and colleagues [82] showed that urolithin A can mitigate IBD by increasing the proteins that tighten epithelial cell junctions in the gut by reducing intestine inflammation.

In our DNBS-induced colitis model, the higher potency of ellagitannins in comparison to polysaccharide fractions was highlighted; in fact, the effect of ellagitannins was comparable to that of the total decoction, while polysaccharides needed a dose nine times higher than that present in the decoction to reach the same efficacy. Nevertheless, it is important to note that all three products were active and able to protect the intestinal mucosa, reducing the macroscopic alterations, irritation, and the inflammatory infiltrate in the tissue. Furthermore, they reduced fibrosis state (a serious clinical complication affecting many IBDs patients), as well as the overall amount of mast cells and the number of degranulated mast cells in the mucosal stroma. Mast cell hyperplasia and activation lead to abnormal gastrointestinal sensitivity, motility, and secretion, which in turn contribute to the hallmark symptoms of IBDs (abdominal pain and/or discomfort, bloating, and

abnormal bowel function). Furthermore, Krammer and colleagues support the idea that mast cells are also involved in IBS pathophysiology as key players in the interplay between psychological factors and the frequency and severity of IBS symptoms [83].

In conclusione, mostriamo che le ellagitannine del mesocarpo di melograno svolgono un ruolo principale per la maggior parte degli effetti benefici del melograno sulla colite indotta da DNBS e la frazione di polisaccaride contribuisce e sostiene questa attività.

Sono necessari ulteriori studi per chiarire il ruolo specifico di queste frazioni bioattive, nonché i meccanismi alla base degli effetti attenuanti descritti qui. Tuttavia, sulla base dei risultati attuali e supportati da prove in letteratura, concludiamo che i preparati di mesocarpo al melograno potrebbero rappresentare un approccio nutraceutico, da solo o per integrare le terapie convenzionali, per promuovere il sollievo dal dolore addominale nelle patologie intestinali.

Retrieved from <https://encyclopedia.pub/entry/history/show/2432>