

Fitocomplejos y su interacción con receptores de membrana: ¡un universo por explorar!

Gustavo Carneiro
TCM Phytogenics LATAM

- ✓ Desafíos de producción: desencadenantes inflamatorios
- ✓ Fitocomplejos – ¿Cuáles son? Complejidad
- ✓ Compuestos naturales, ¿son todos iguales? Sinergismo entre activos
- ✓ Nuestro Posicionamiento – Recuerde
- ✓ Receptores de Membrana
- ✓ Propuesta de Valor/ Resultados que prueban la eficiencia



Intestino – órgano sensorial

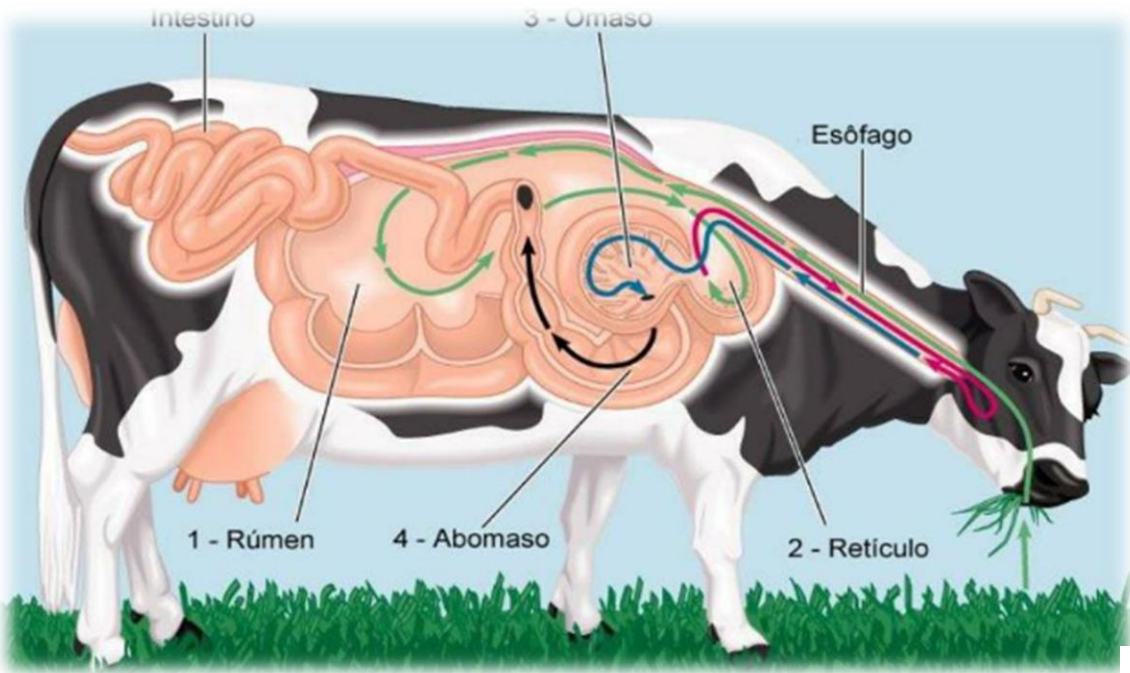


Table 1 Enteroendocrine cells of the mammalian gastrointestinal tract				
Cell	Products	Luminal receptors	Locations	Principal effects
A (X-like) cells and subtypes	Ghrelin, nesfatin-1	T1R1–T1R3; T2Rs	Stomach	Appetite control, growth hormone release
ECL cell*	Histamine	Closed cell	Stomach	Stimulation of gastric acid secretion
G cells	Gastrin	LPAR5; GPRC6A	Stomach	Stimulation of gastric acid secretion
D cells	Somatostatin	LPAR5; GPRC6A	Stomach, small intestine (and pancreas)	Inhibition of gastrin release (stomach); modulation of insulin release (pancreas)
Enterochromaffin cells	5-HT. 5-HT is also contained in subgroups of I, K and L cells	FFARs 2, 3; TRPA1; toxin receptors; TLRs	Stomach, small and large intestine	Facilitation of intestinal motility reflexes and secretion; triggering of emesis and nausea in response to toxins
I cells	CCK (5-HT)	T2Rs; FFA1; GPR120; LPAR5; CaSR; TRPA1; TLRs	Proximal small intestine	Activation of gallbladder contraction and stimulation of pancreatic enzyme secretion
K cells, and subtypes	GIP	GPR119, GPR120; FFAR1	Proximal small intestine	Stimulation of insulin release
L cells, and subtypes	GLP-1, GLP-2, PYY, oxyntomodulin (5-HT)	T2Rs; T1R2–T1R3; FFARs 1–3; GPR119, LPAR5, GPR120; CaSR	Distal small intestine, colon	Stimulation of carbohydrate uptake, slowing of intestinal transit, appetite regulation, insulin release
M cells	Motilin [‡]	Bile receptors	Small intestine	Initiation of migrating myoelectric complex in pig, dog and human
N cells	Neurotensin [§]	FFARs	Small and large intestine	Inhibition of intestinal contractions
P cells	Leptin	Nutrient receptors	Stomach	Appetite regulation, reduction of food intake; leptin might also be in chief cells
S cells	Secretin	Acid receptor	Proximal small intestine	Reduction of acidity in upper small intestine by stimulation of bicarbonate release

Several of the enteroendocrine cell types, notably A, K and L cells, have subgroups or gradients along the intestine that contain different combinations of products; subgroups of I and L cells contain 5-HT.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105,106,107,108,109,110,111,112,113,114,115,116,117,118,119,120,121,122,123,124,125,126,127,128,129,130,131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141,142,143,144,145,146,147,148,149,150,151,152,153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164,165,166,167,168,169,170,171,172,173,174,175,176,177,178,179,180,181,182,183,184,185,186,187,188,189,190,191,192,193,194,195,196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206,207,208,209,210,211,212,213,214,215,216,217,218,219,220,221,222,223,224,225,226,227,228,229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242,243,244,245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258,259,260,261,262,263,264,265,266,267,268,269,270,271,272,273,274,275,276,277,278,279,280,281,282,283,284,285,286,287,288,289,290,291,292,293,294,295,296,297,298,299,300,301,302,303,304,305,306,307,308,309,310,311,312,313,314,315,316,317,318,319,320,321,322,323,324,325,326,327,328,329,330,331,332,333,334,335,336,337,338,339,340,341,342,343,344,345,346,347,348,349,350,351,352,353,354,355,356,357,358,359,360,361,362,363,364,365,366,367,368,369,370,371,372,373,374,375,376,377,378,379,380,381,382,383,384,385,386,387,388,389,390,391,392,393,394,395,396,397,398,399,400,401,402,403,404,405,406,407,408,409,410,411,412,413,414,415,416,417,418,419,420,421,422,423,424,425,426,427,428,429,430,431,432,433,434,435,436,437,438,439,440,441,442,443,444,445,446,447,448,449,450,451,452,453,454,455,456,457,458,459,460,461,462,463,464,465,466,467,468,469,470,471,472,473,474,475,476,477,478,479,480,481,482,483,484,485,486,487,488,489,490,491,492,493,494,495,496,497,498,499,500,501,502,503,504,505,506,507,508,509,510,511,512,513,514,515,516,517,518,519,520,521,522,523,524,525,526,527,528,529,530,531,532,533,534,535,536,537,538,539,540,541,542,543,544,545,546,547,548,549,550,551,552,553,554,555,556,557,558,559,560,561,562,563,564,565,566,567,568,569,570,571,572,573,574,575,576,577,578,579,580,581,582,583,584,585,586,587,588,589,590,591,592,593,594,595,596,597,598,599,600,601,602,603,604,605,606,607,608,609,610,611,612,613,614,615,616,617,618,619,620,621,622,623,624,625,626,627,628,629,630,631,632,633,634,635,636,637,638,639,640,641,642,643,644,645,646,647,648,649,650,651,652,653,654,655,656,657,658,659,660,661,662,663,664,665,666,667,668,669,670,671,672,673,674,675,676,677,678,679,680,681,682,683,684,685,686,687,688,689,690,691,692,693,694,695,696,697,698,699,700,701,702,703,704,705,706,707,708,709,710,711,712,713,714,715,716,717,718,719,720,721,722,723,724,725,726,727,728,729,730,731,732,733,734,735,736,737,738,739,740,741,742,743,744,745,746,747,748,749,750,751,752,753,754,755,756,757,758,759,760,761,762,763,764,765,766,767,768,769,770,771,772,773,774,775,776,777,778,779,780,781,782,783,784,785,786,787,788,789,790,791,792,793,794,795,796,797,798,799,800,801,802,803,804,805,806,807,808,809,810,811,812,813,814,815,816,817,818,819,820,821,822,823,824,825,826,827,828,829,830,831,832,833,834,835,836,837,838,839,840,841,842,843,844,845,846,847,848,849,850,851,852,853,854,855,856,857,858,859,860,861,862,863,864,865,866,867,868,869,870,871,872,873,874,875,876,877,878,879,880,881,882,883,884,885,886,887,888,889,890,891,892,893,894,895,896,897,898,899,900,901,902,903,904,905,906,907,908,909,910,911,912,913,914,915,916,917,918,919,920,921,922,923,924,925,926,927,928,929,930,931,932,933,934,935,936,937,938,939,940,941,942,943,944,945,946,947,948,949,950,951,952,953,954,955,956,957,958,959,960,961,962,963,964,965,966,967,968,969,970,971,972,973,974,975,976,977,978,979,980,981,982,983,984,985,986,987,988,989,990,991,992,993,994,995,996,997,998,999,1000}

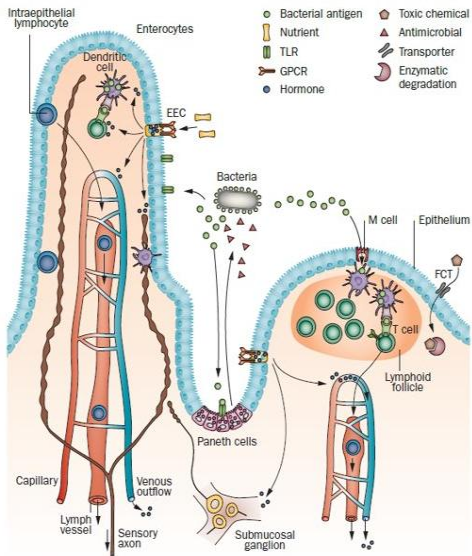
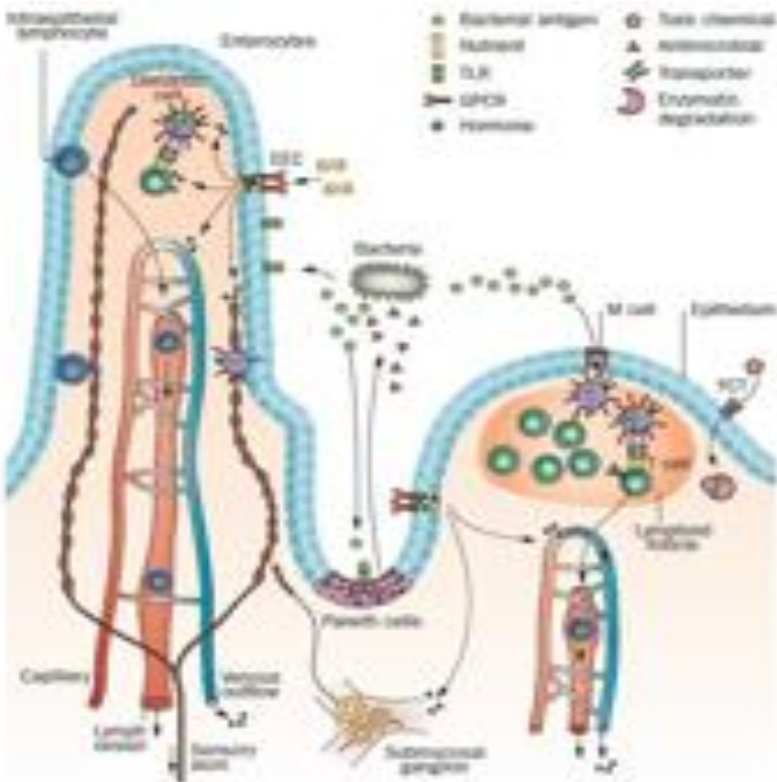


Figure 2 | Sensory systems at the luminal interface. The intestinal lining

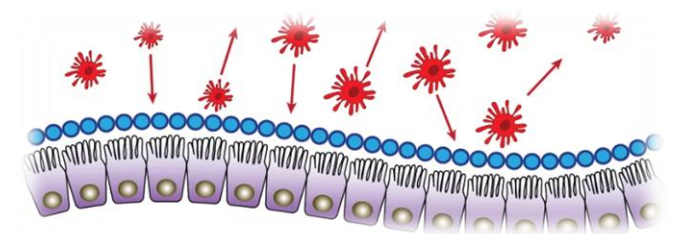
Furness, J. B. et al. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. advance online publication 24 September 2013; doi:10.1038/nrgastro.2013.180

Intestino – órgano sensorial



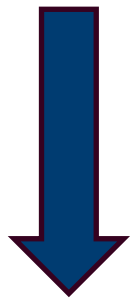
Desencadenantes

- ✓ **Infecciones:** Bacterianas; Parasitarias; Virales
- ✓ **Nutricionales:** Acidosis ruminal
- ✓ **Síndromes:** Síndrome Hemorrágico Intestinal (SHI); Enterotoxemia; Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)



Signos clínicos de inflamación intestinal:

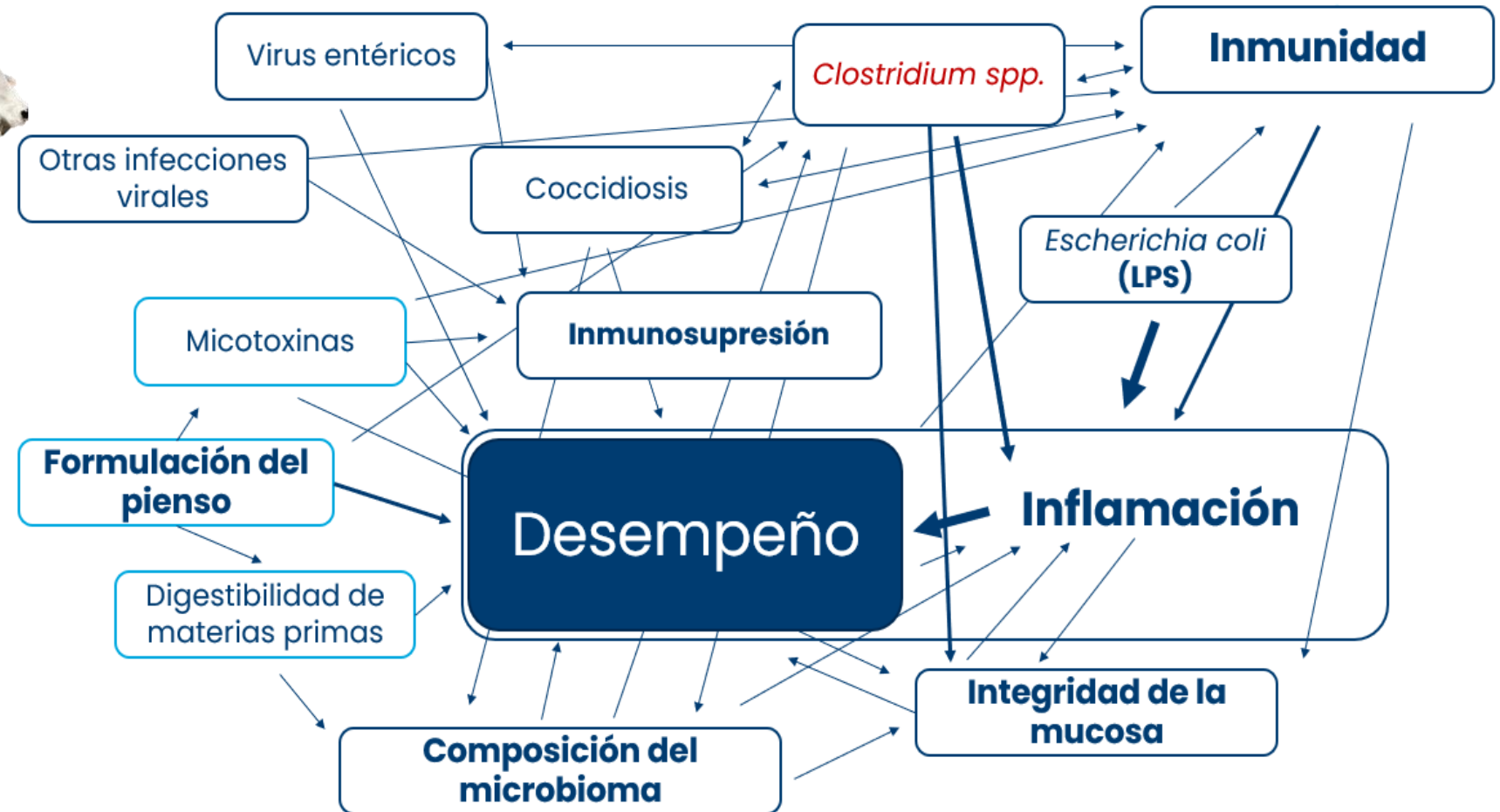
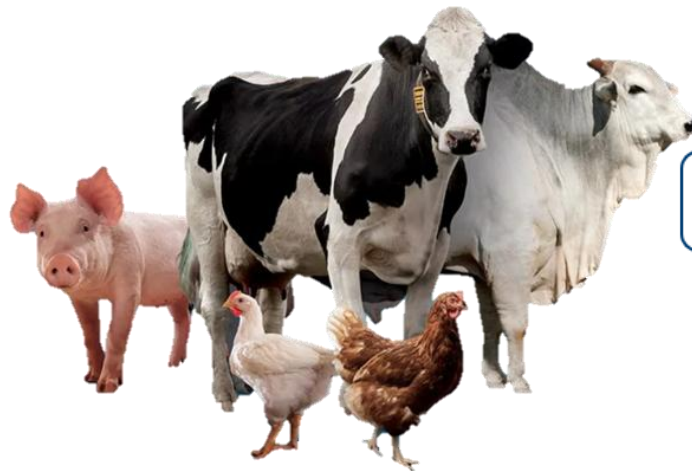
- ✓ Diarrea (aumento de la frecuencia y el volumen de las deposiciones).
- ✓ Apatía, deshidratación, taquicardia, anorexia.
- ✓ Fiebre.
- ✓ Cólicos.
- ✓ Pérdida de peso.
- ✓ Cambios de comportamiento (p. ej., apatía, cola levantada, orejas caídas).



Ingesta de materia seca
Eficiencia alimentaria
Performance



Enfrentando la complejidad con **complejidad**



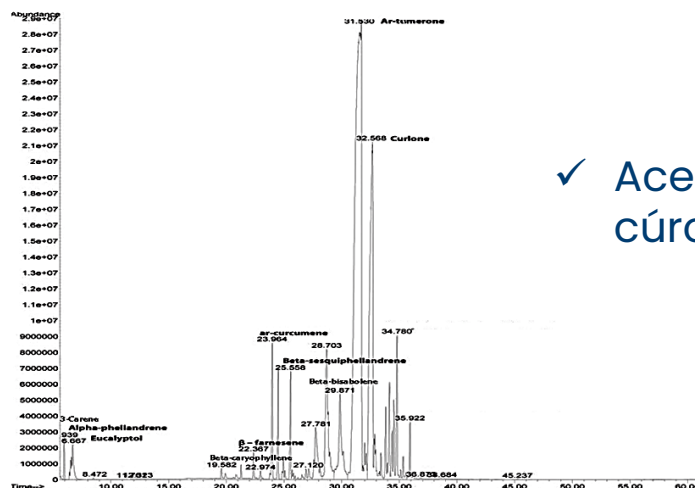
Resumen simplificado e incompleto

¿Cuáles son?

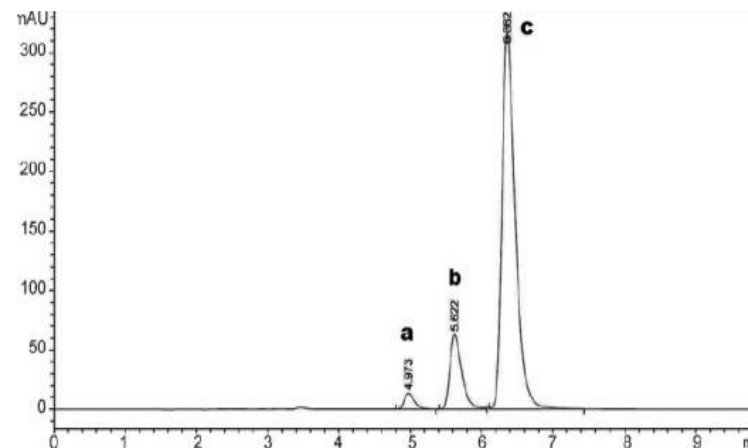
Conjunto de todas las sustancias originadas en el metabolismo primario y/o secundario de una planta, que actúan produciendo efectos biológicos. A menudo no todas las sustancias se caracterizan o comprenden completamente (complejidad de las plantas)

¿Qué no son?

- Activo único
- Activo sintético puro



✓ Aceite de rizoma de cúrcuma longa



Cromatografía de curcumina (95%)

Fitocomplejos



**Óleos essenciais
básicos**
Destilação de água

Concentração -
Variabilidade + +
Padronização 3/10
Custo 5-6/10

Apenas componentes
leves

Eucalipto
Mentol



Tinturas
Maceração alcoólica

Concentração +
Padronização 6/10
Custo 7/10

Raro, baixo rendimento de
extração

Alho
Lavanda



Oleorresinas
**Extração de
solvente**

Concentração +++
Padronização 8/10
Custo 9/10

Extração maior,
processo longo e
elaborado

Pimenta vermelha
Pimenta preta
Curcuma

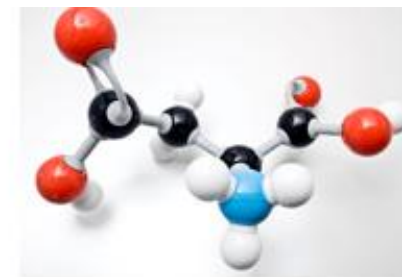


**EO de espectro
total**
**Extraído e
enriquecido**

Concentração ++
Padronização 8/10
Custo 9/10

Recomposto após
extração de acordo
com a proporção da
planta

Dente de alho
Orégano
Canela



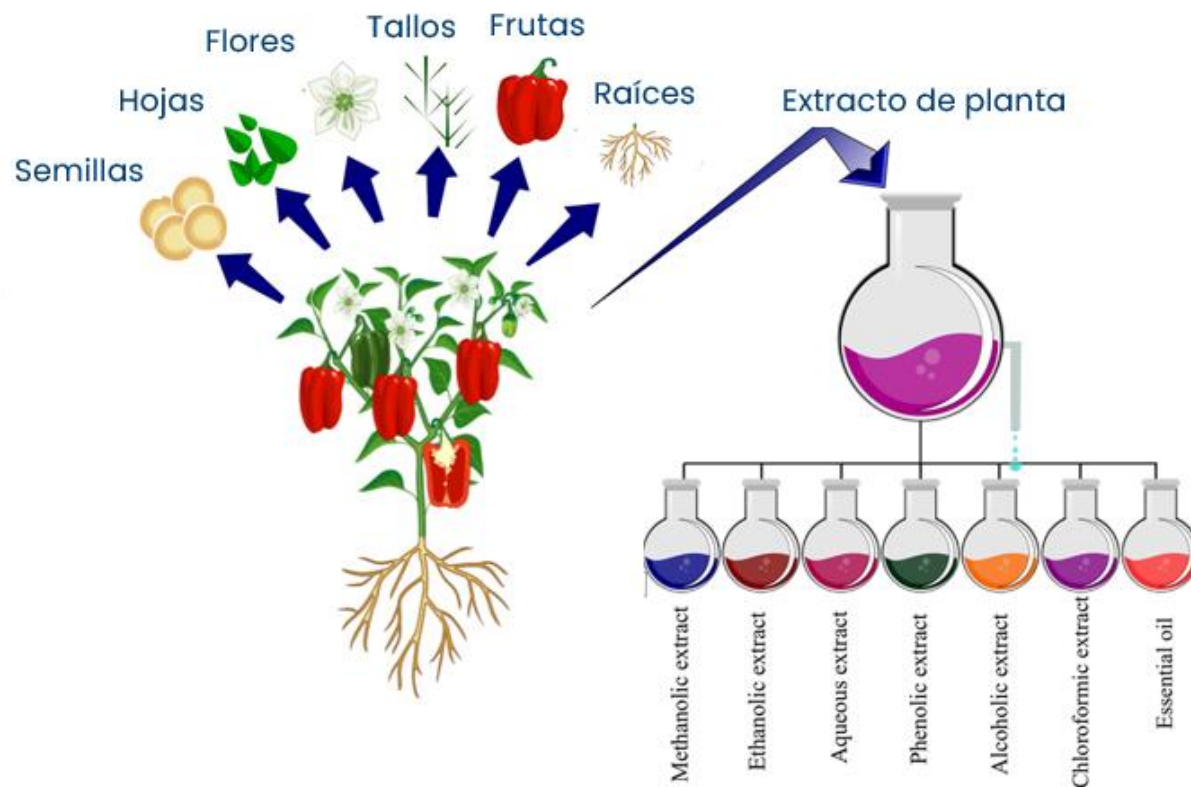
Sintético
Processo químico

Concentração +++
Padronização 10/10
Custo 5 a 7/10

Carvacrol (de orégano)
Cinnamaldeído (de canela)
Alicina (de alho)

El control de calidad es clave

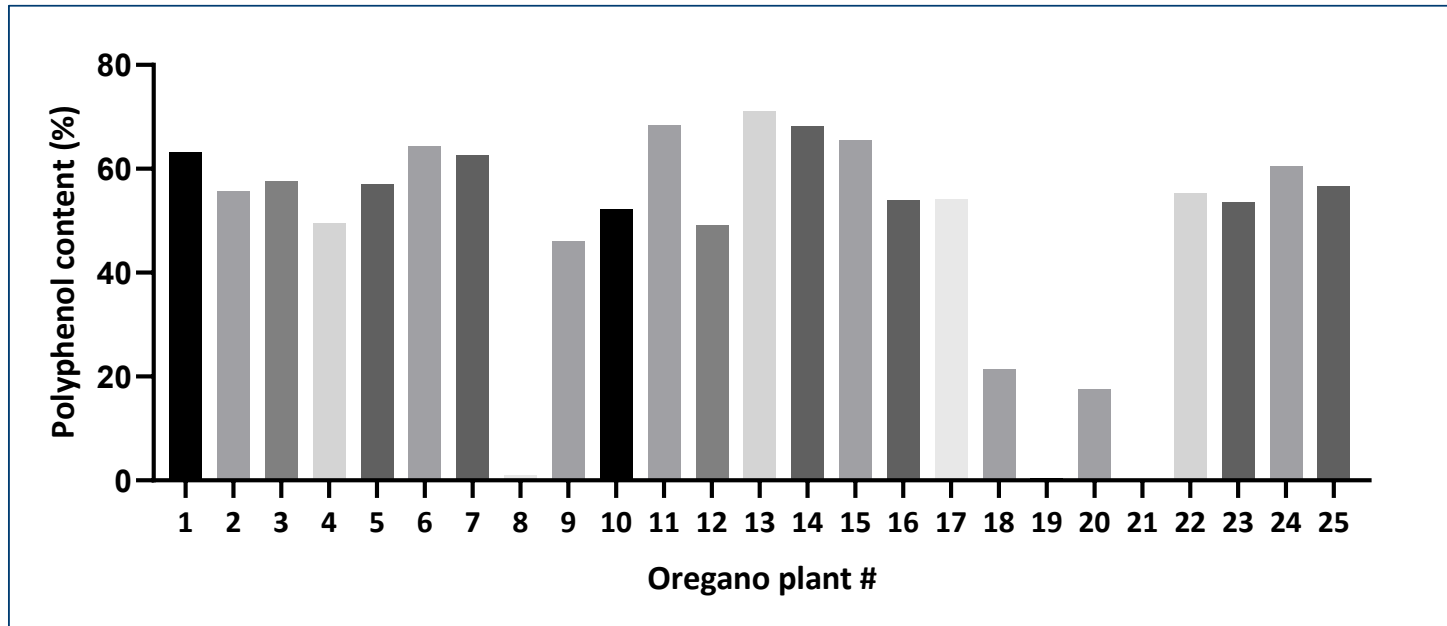
La anatomía vegetal importa...



... así como la técnica de extracción.

El control de calidad y la estandarización de cada lote es clave

La variación existe incluso dentro de una planta.

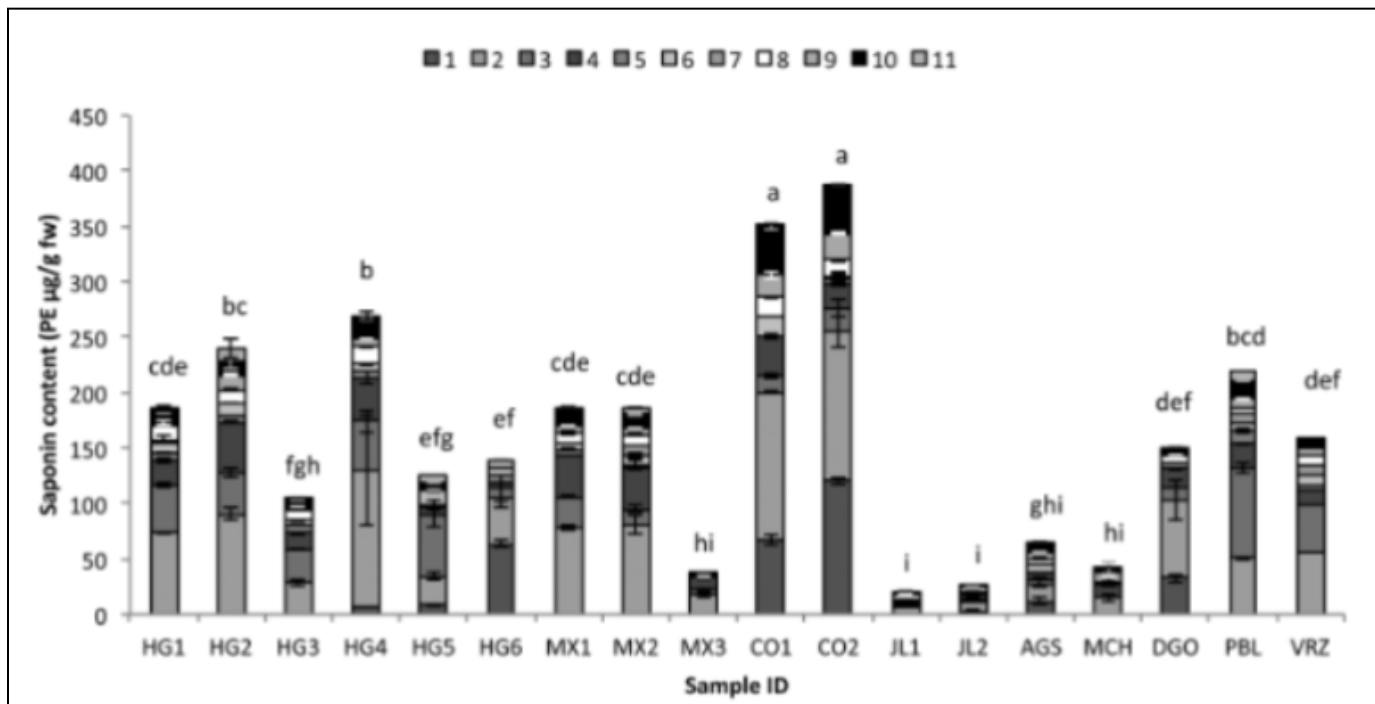


Mastro et al., 2017. Food Chemistry

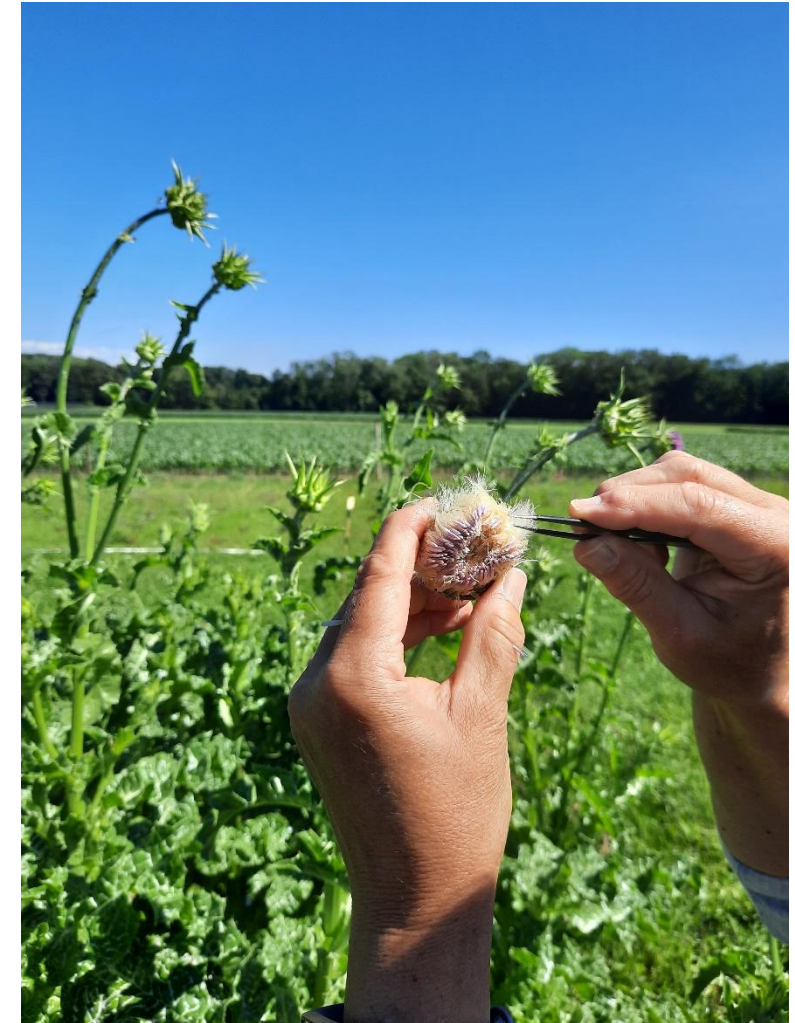


El control de calidad y la estandarización de cada lote es clave

Contenido de saponina de agave, todo procedente del mismo país



Santos-Zea et al., 2022. J. Food Sci.



TU YOUYOU

Nobel Prize in Physiology/Medicine in 2015

El intestino como órgano sensorial

Fitotecnología **dirigida al animal**
(y no al patógeno)

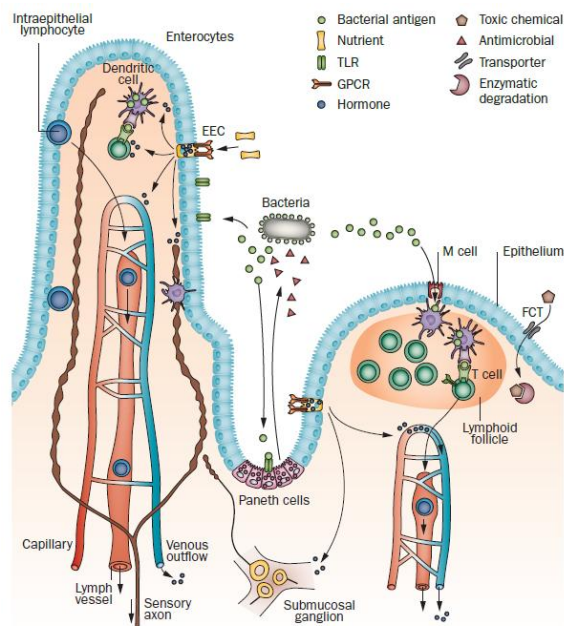


Figure 2 | Sensory systems at the luminal interface. The intestinal lining

Factores que influyen en la salud y el rendimiento

Salud metabólica

Salud del hígado

Salud muscular /
crecimiento de masa
muscular magra

Inflamación

Salud ósea /metabolismo
del calcio

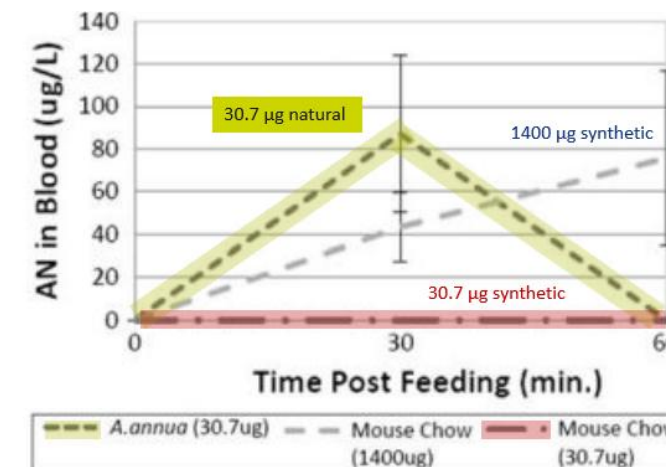
Modulación inmunológica

Regulación del consumo

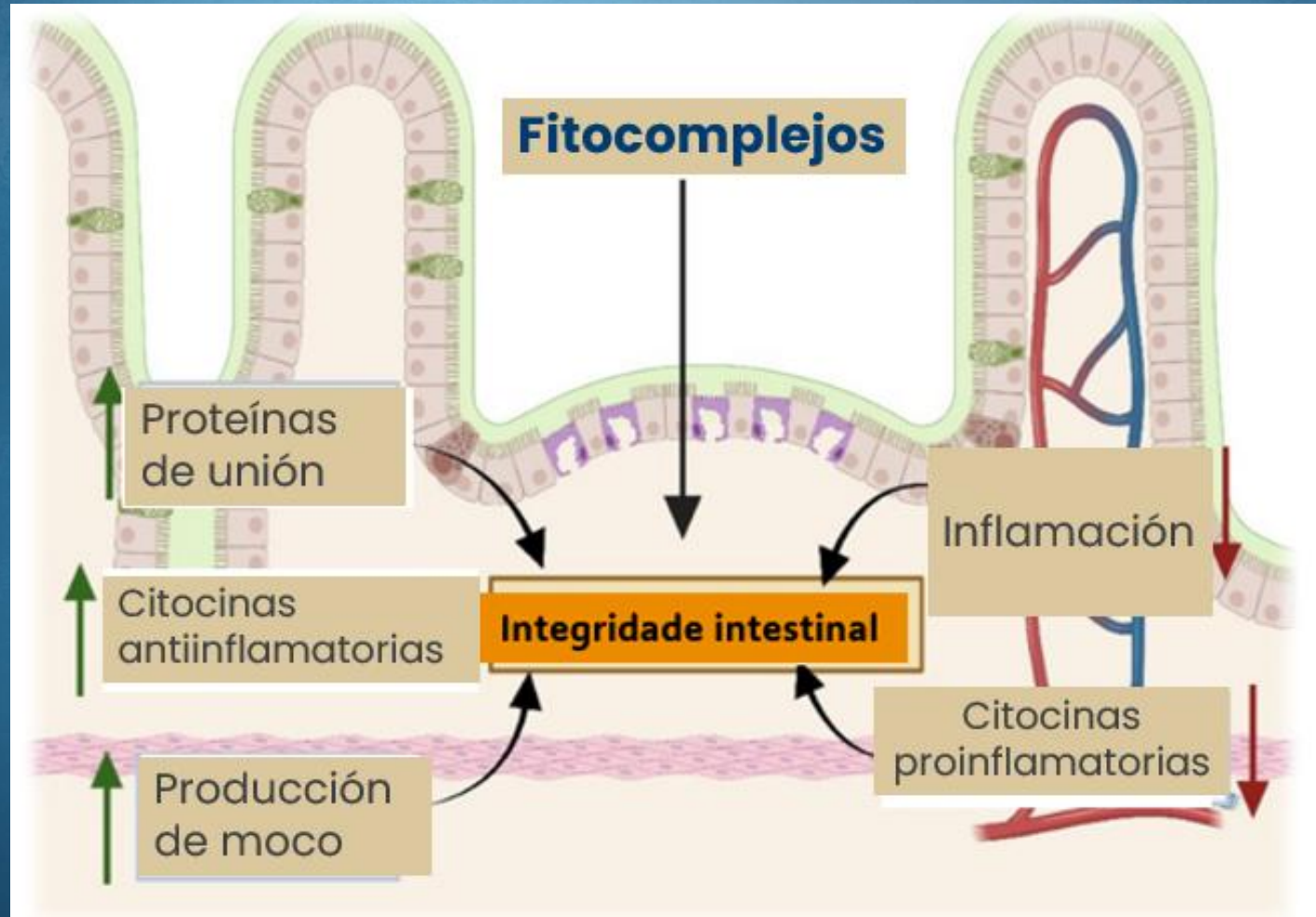
Salud respiratoria

Dermatitis

Animal en foco

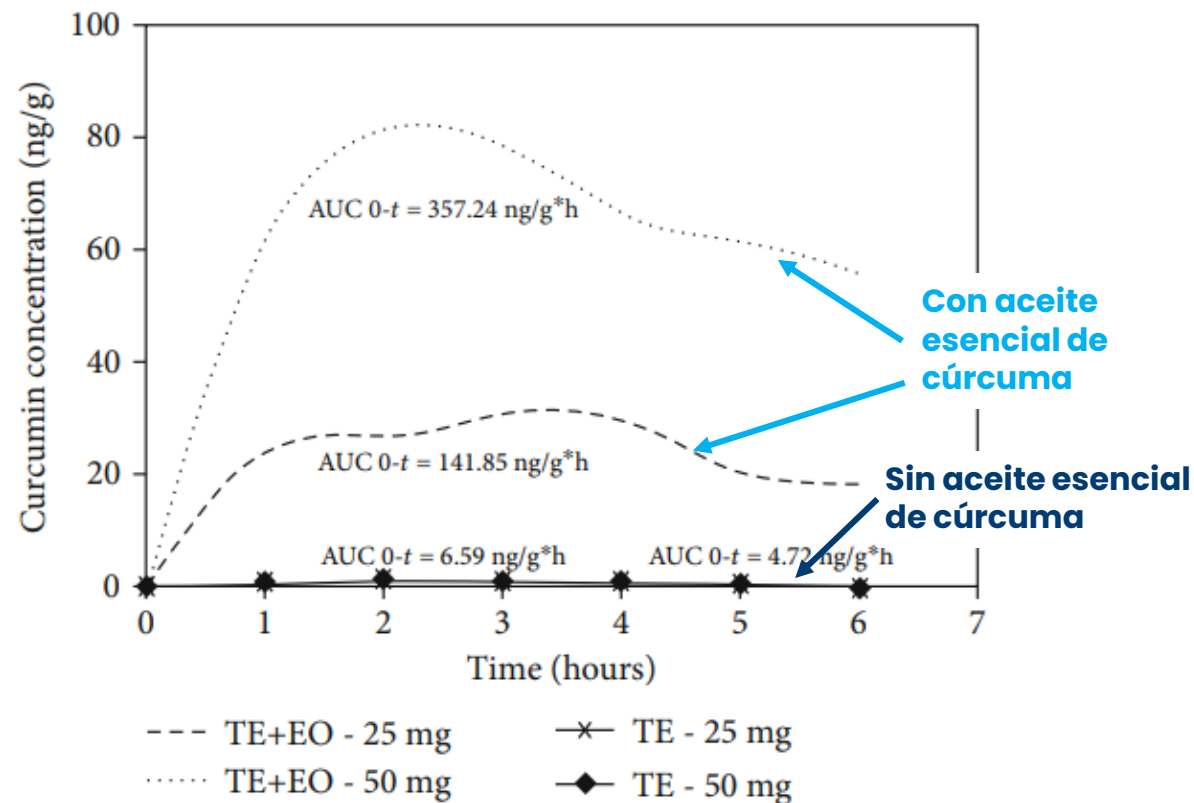


Acción de los fitocomplejos



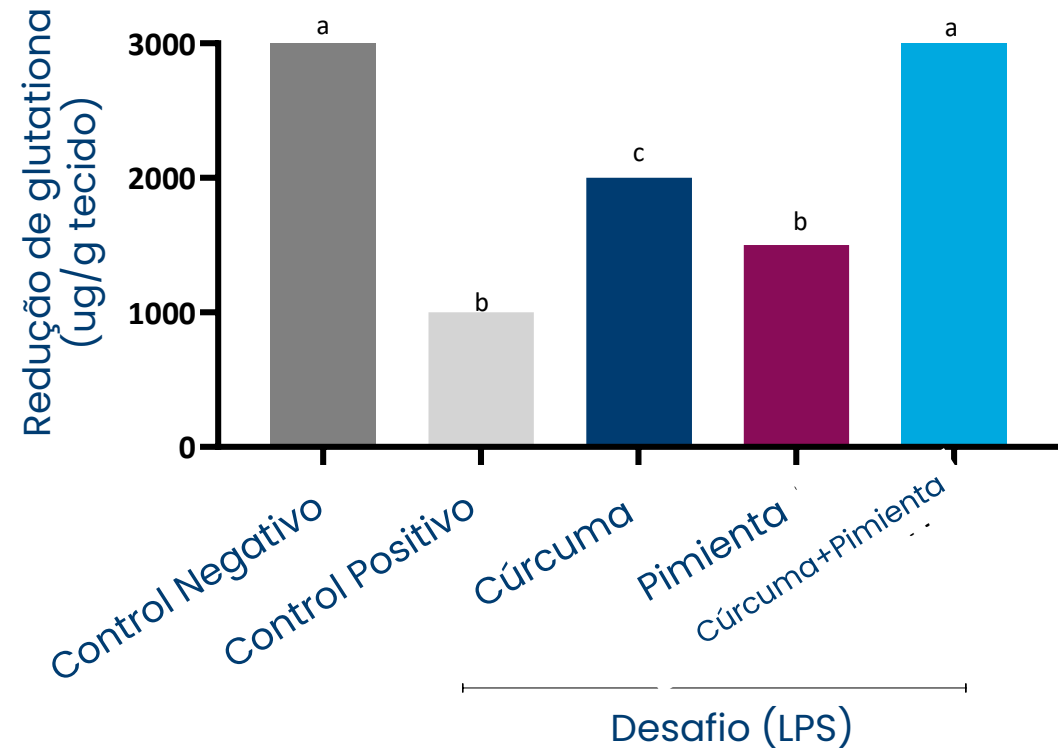
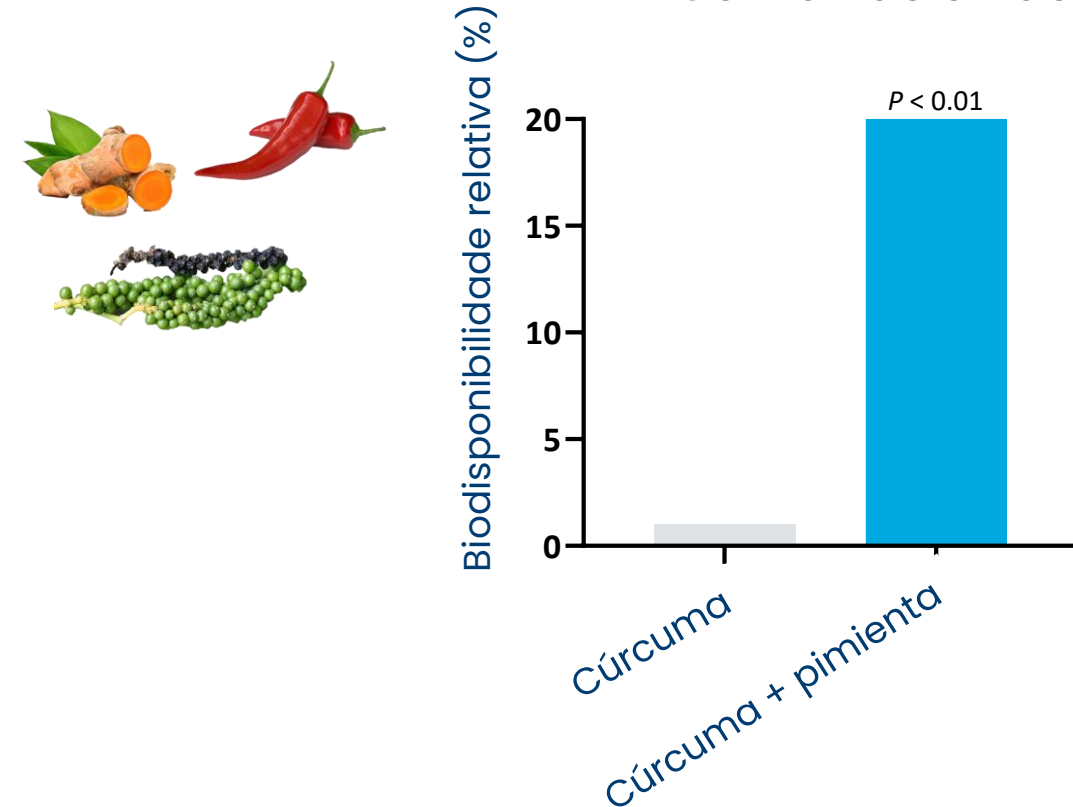
Cúrcuma ≠ cúrcuma!

- ✓ La cúrcuma utilizada en Fytera Secure es única gracias a su procesamiento.
- ✓ El proceso de extracción mantiene la proporción natural de tres fitoactivos clave: curcumina, BDMC (bisdemetoxi curcumina) y DMC (dimetoxi curcumina).
- ✓ La combinación de oleorresina de cúrcuma con aceite esencial de cúrcuma aumenta la biodisponibilidad notoriamente baja de la curcumina.



Curva de concentración plasmática de curcumina en función del tiempo después de la administración (25 o 50 mg/kg) de extracto de cúrcuma (ET) con o sin aceite esencial de cúrcuma (AE).

Combinación de fitoactivos para una mayor eficacia

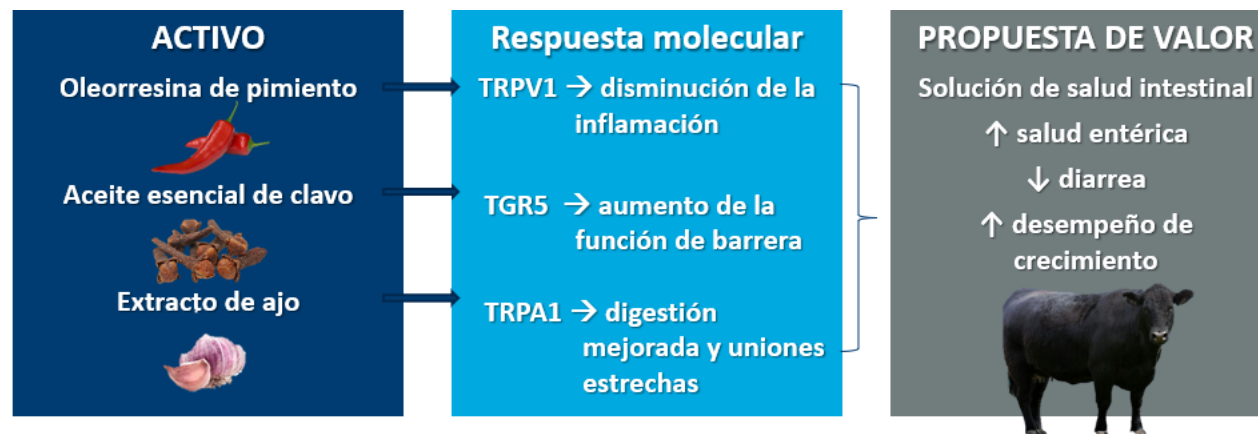


La pimienta mejora la biodisponibilidad y la eficacia de la cúrcuma.

Receptores de membrana: Un universo por explorar

- Allspice_and_Clove_As_Source_of_Triterpene_Acids_A
- Anti-Inflammatory Effects of Curcumin
- Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Neuroprotective Effects of Polyphen...
- Capsaicin and TRPV1 channels in the cardiovascular system
- Capsaicin and TRPV1 Channels in the Cardiovascular System.The Role of I...
- Capsaicin Receptor TRPV1
- Cinnamaldehyde modulates LPS-induced systemic inflammatory response
- Curcumin Modulates Macrophage
- Ingestion of Cinnamaldehyde a TRPA1 Agonist
- Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate sp...
- Plant essential oil targets TRPV3 for skin
- The Bile Acid Receptor GPBAR-1 (TGR5) Modulates Integrity
- The bile acid TGR5 membrane receptor
- The emerging role of curcumin in the modulation of TLR - 4
- The Pungency of Garlic. Activation of TRPA1 and TRPV1 in Response to A...
- The TRPA1 Agonist Cinnamaldehyde Induces the Secretion of

Buceo de superficie

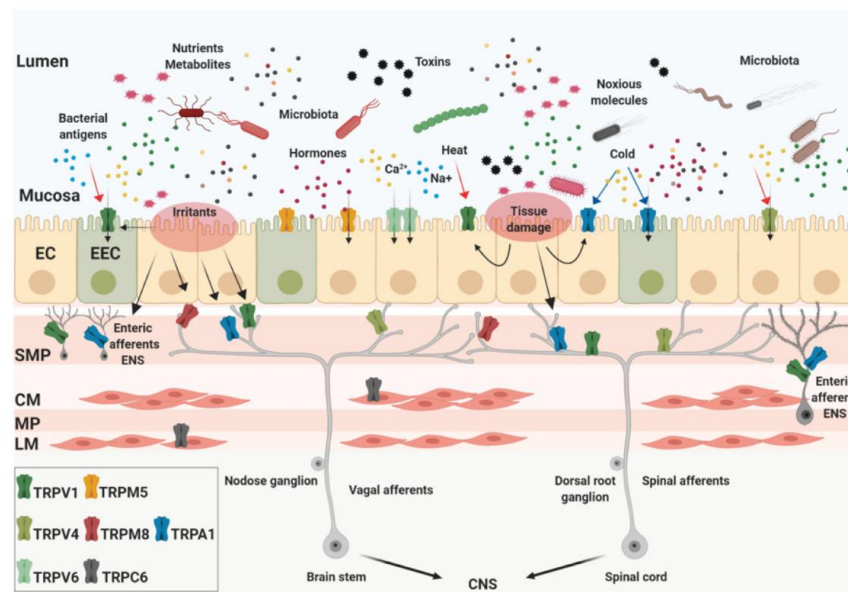
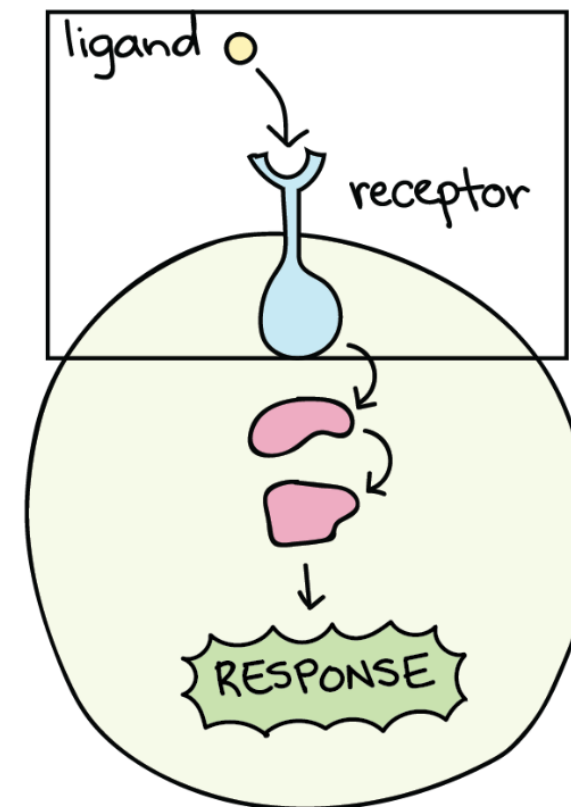


Definición:

Proteínas especializadas en la superficie celular o dentro de las membranas.

Estos receptores se encuentran en las células y tejidos, y ayudan a controlar casi todos los órganos del cuerpo.

Función en la comunicación celular: Permite a las células responder a señales externas.

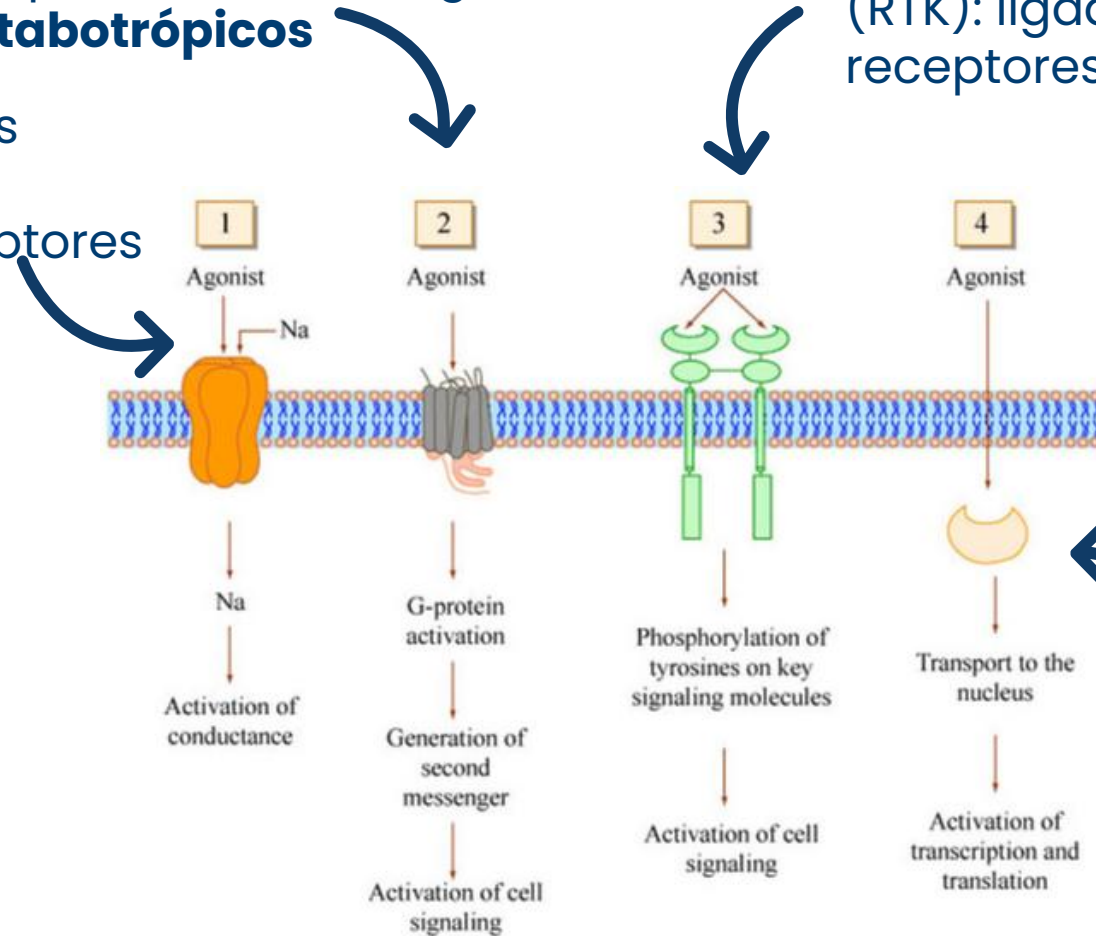


Tipos de receptores

Receptor acoplado a proteína G: es decir, receptores β -adrenérgicos
Metabotrópicos

Receptores de tirosina quinasas (RTK): ligados a enzimas, es decir, receptores tipo Toll

Receptores de canales iónicos regulados por ligando, es decir, receptores TRP
Ionotrópicos



Receptores intracelulares

LÚMEN INTESTINAL

Imunidade local da mucosa

Imunidade sistêmica

INTERNAL USE ONLY
Educational purpose

Tecido linfoide associado ao intestino (GALT)

SANGUE

Célula dendrítica: célula especializada apresentadora de antígeno

Cúrcuma

(+)

dendrites

Antígenos Luminais

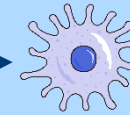
Peyers' patches

B cells

+++ Antibodies: IgA

++ CD 86

Célula dendrítica



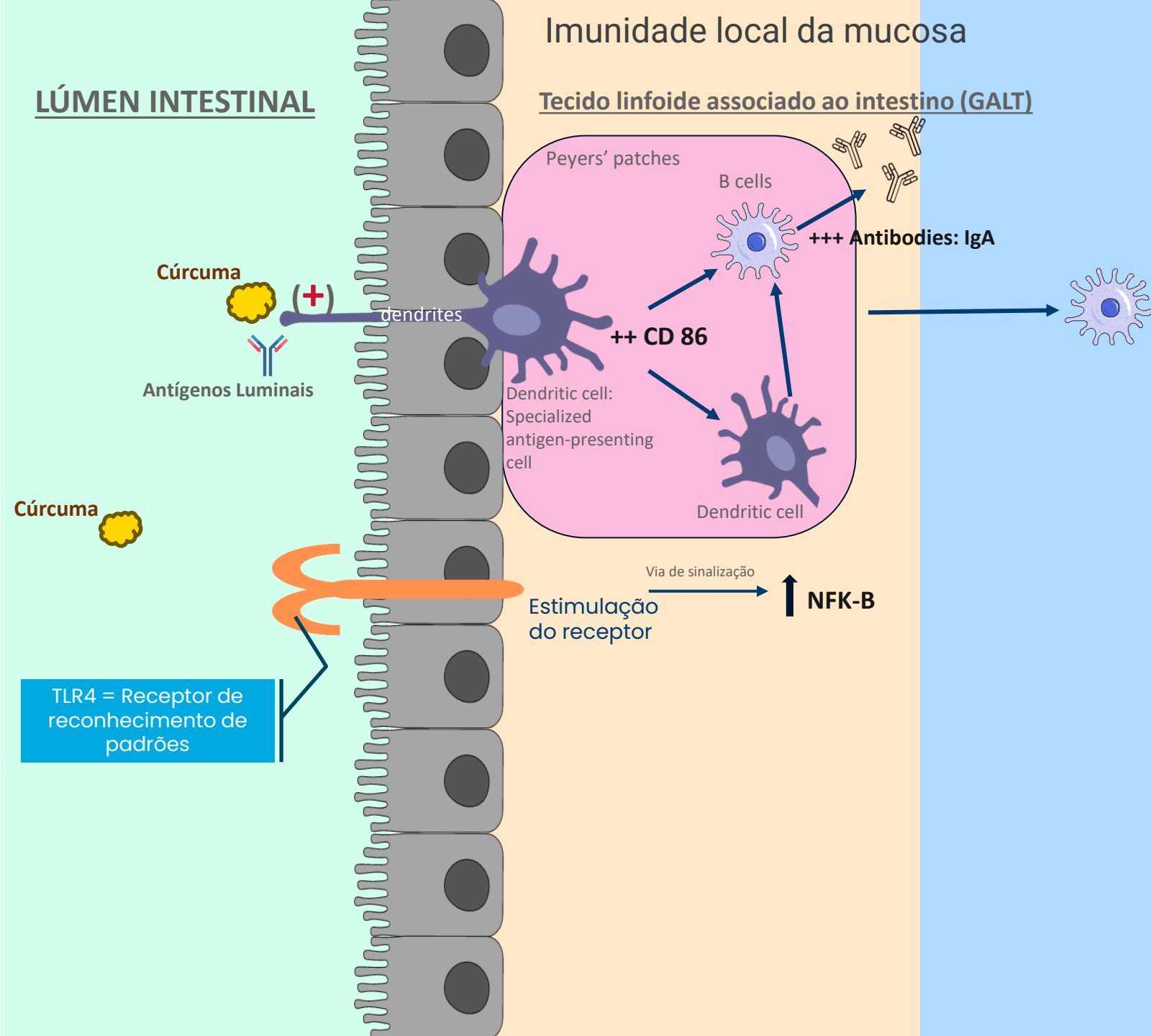
LÚMEN INTESTINAL

Imunidade local da mucosa

Imunidade sistêmica

SANGUE

Tecido linfoide associado ao intestino (GALT)



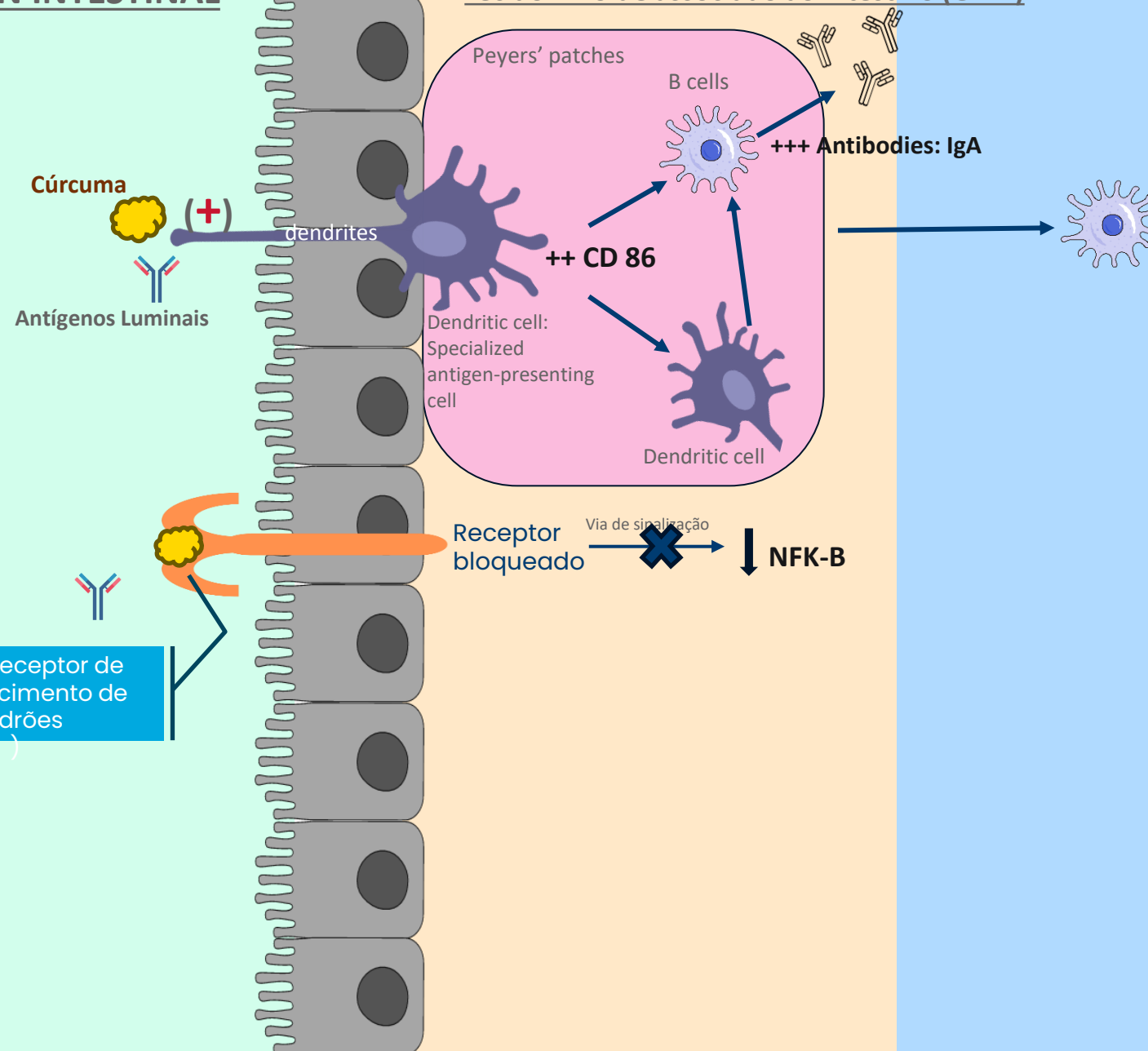
LÚMEN INTESTINAL

Imunidade local da mucosa

Imunidade sistêmica

SANGUE

Tecido linfoide associado ao intestino (GALT)



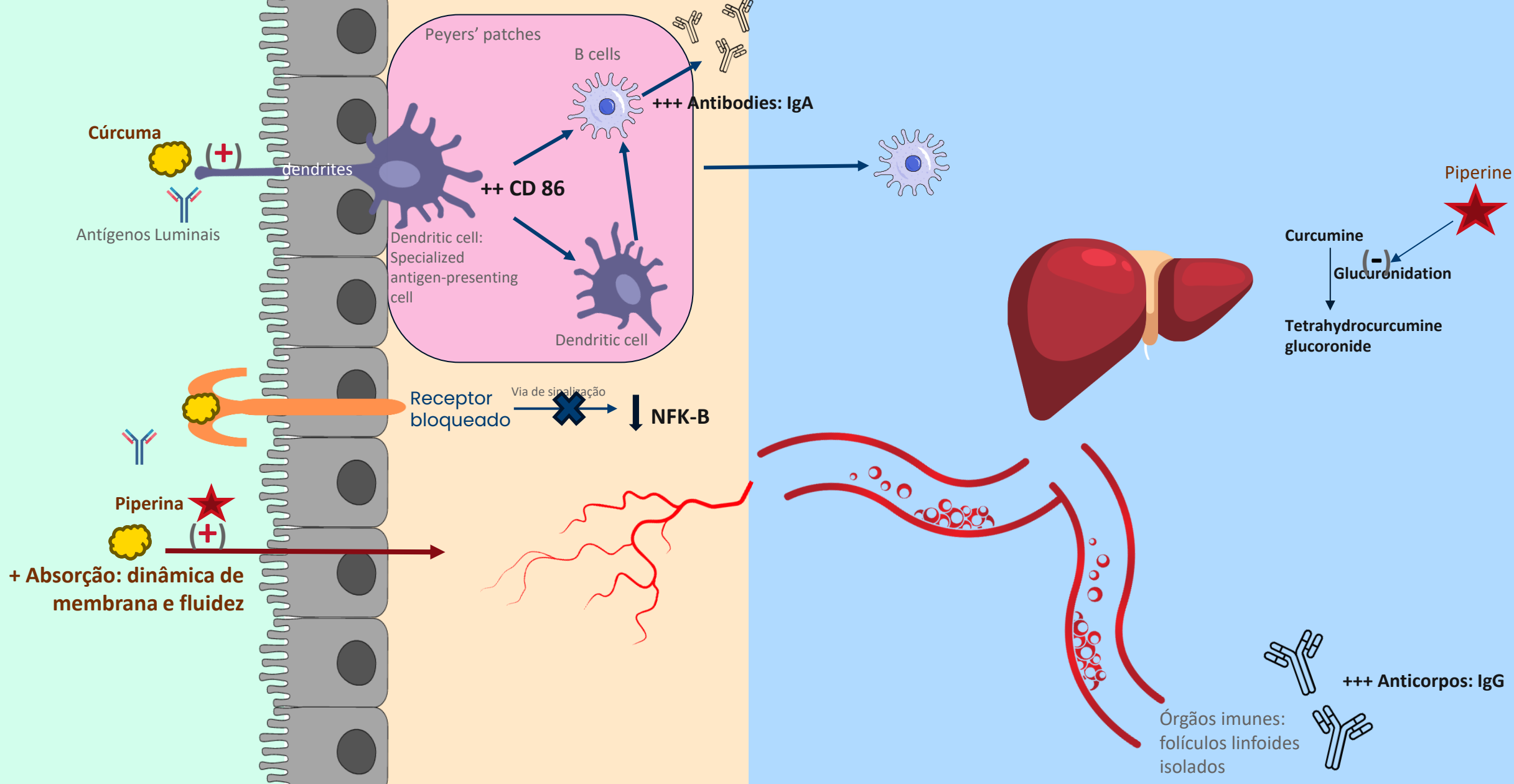
LÚMEN INTESTINAL

Imunidade local da mucosa

Imunidade sistêmica

SANGUE

Tecido linfoide associado ao intestino (GALT)



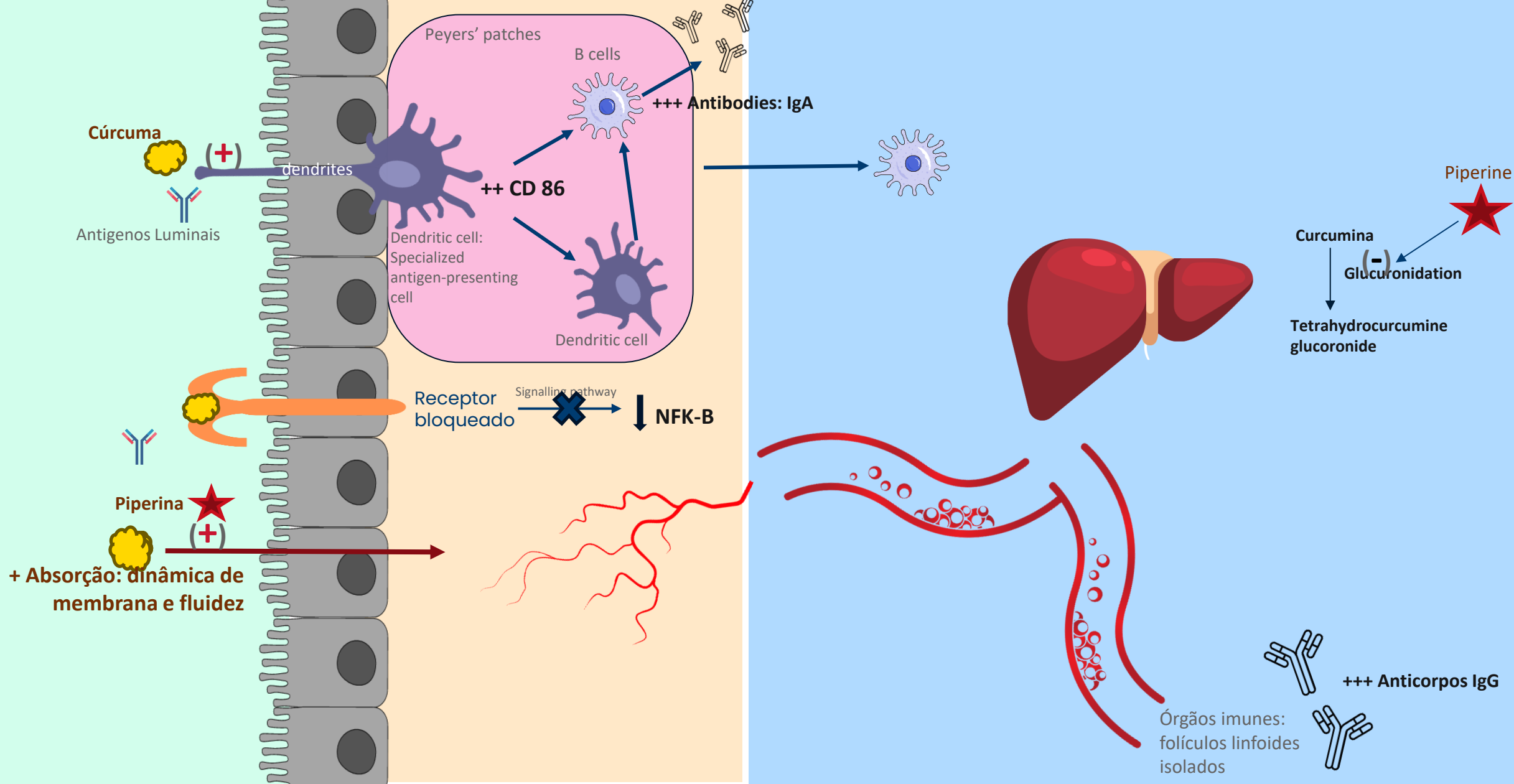
LÚMEN INTESTINAL

Imunidade local da mucosa

Imunidade sistêmica

SANGUE

Tecido linfoide associado ao intestino (GALT)



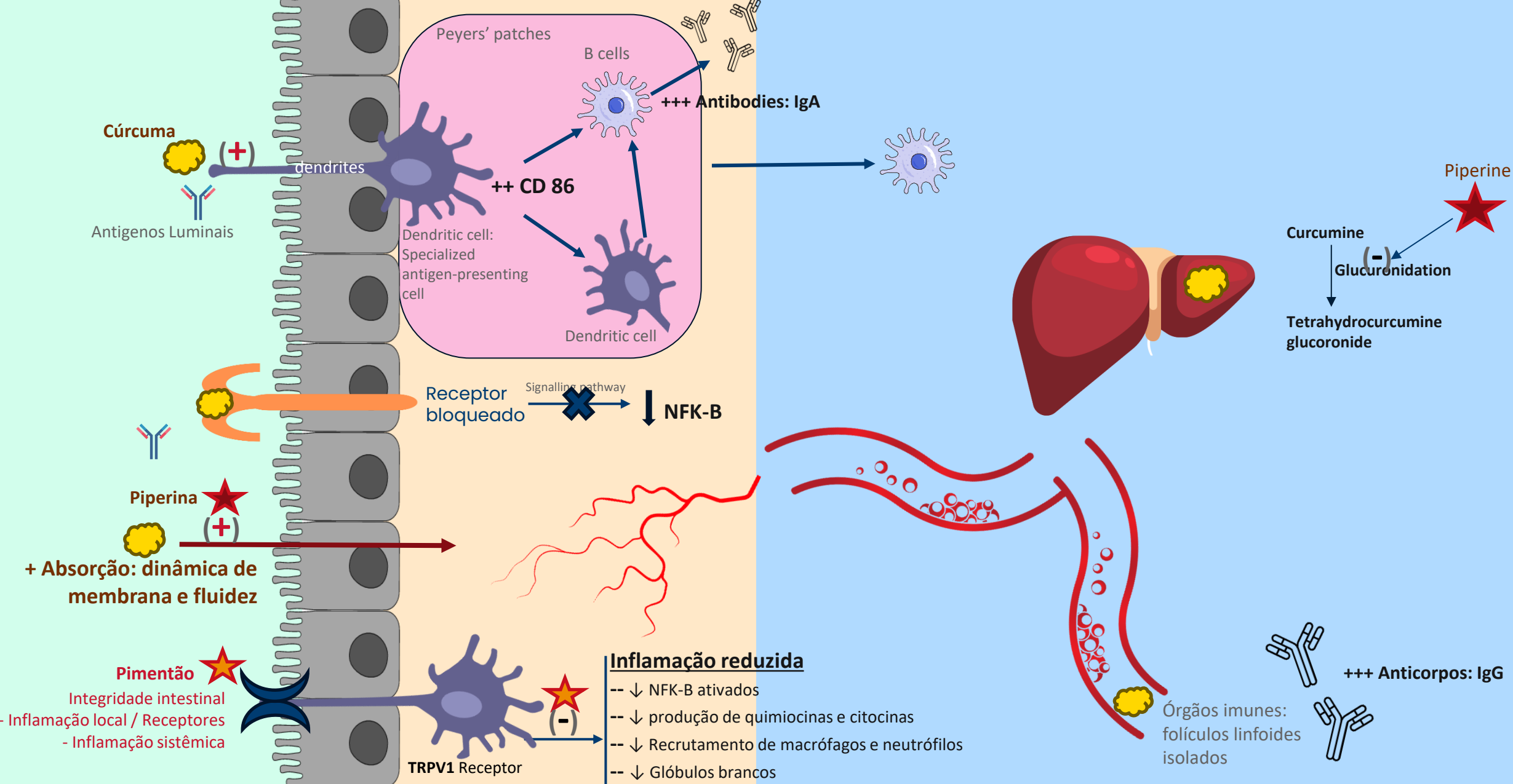
LÚMEN INTESTINAL

Imunidade local da mucosa

Imunidade sistêmica

SANGUE

Tecido linfoide associado ao intestino (GALT)



Fytera Advance®

Indicación: Ganado vacuno de carne (fase final/recepción) / Terneros lecheros

Dosis: 500 mg/cabeza/día

HEALTHYLIFE
SUSTAINABLE LIFETIME PERFORMANCE

Aceite esencial de clavo, aceite de resina de pimienta y aceite esencial de ajo.

82%

Activos principales

Eugenol, capsaicina y alicina, además de más del 15% de fitoactivos de apoyo.



Propuesta de valor

- ✓ Salud intestinal y ruminal;
- ✓ Inmunidad;
- ✓ Reducción de la diarrea;
- ✓ **Mejor rendimiento.**

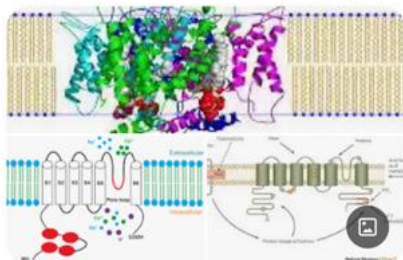
Receptores – TRPV1 (Canal Iônico)

capsaicina **agonistas**



TRPV1 Contribuye a la **transición de las respuestas inflamatorias e inmunes**, ya que detecta temperaturas más altas y pH más bajos, lo que puede afectar el desempeño de las células inmunes.

TRPV1 participa en la señalización de Ca^{2+} y la transducción de estímulos externos (Ca^{2+} es un segundo mensajero bien conocido y juega un papel clave en **la activación de las células inmunes**, la proliferación, la secreción de citocinas y otras funciones).



Capsaicin and TRPV1 Channels in the Cardiovascular System: The Role of Inflammation

by Sreepadaarchana Munjuluri ^{1,†} ✉, Dru A. Wilkerson ^{1,†} ✉, Gagandeep Sooch ¹ ✉, Xingjuan Chen ² ✉, Fletcher A. White ^{3,4} ✉ and Alexander G. Obukhov ^{1,4,*} ✉

¹ The Department of Anatomy, Cell Biology & Physiology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN 46202, USA

² Institute of Medical Research, Northwestern Polytechnical University, Xi'an 710072, China

³ The Department of Anesthesia, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN 46202, USA

⁴ Stark Neurosciences Research Institute, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN 46202, USA

* Author to whom correspondence should be addressed.

† These authors contributed equally to this work.

Cells 2022, 11(1), 18; <https://doi.org/10.3390/cells11010018>



Receptores – TGR5 Receptor acoplado a proteína G



TGR5 Se expresa en las glándulas endocrinas, riñones, adipocitos, músculos, sistema nervioso central, células inmunes, tracto gastrointestinal (principalmente en el íleon y el colon) y sistema nervioso entérico.

TGR5 Desempeña un papel en el mantenimiento de la integridad de la **barrera intestinal**. Estudios in vivo han demostrado que, en comparación con ratones de tipo silvestre, los ratones deficientes en TGR5 presentan una menor expresión de la proteína de unión estrecha ocludina y una localización alterada de **ZO-1** en el endotelio intestinal, lo que resulta en un aumento de la permeabilidad intestinal.

The bile acid receptor GPBAR-1 (TGR5) modulates integrity of intestinal barrier and immune response to experimental colitis

Sabrina Cipriani¹, Andrea Mencarelli, Maria Giovanna Chini, Eleonora Distrutti, Barbara Renga, Giuseppe Bifulco, Franco Baldelli, Annibale Donini, Stefano Fiorucci

Affiliations + expand

PMID: 22046243 PMID: PMC3203117 DOI: 10.1371/journal.pone.0025637

Original Article

Bile acid receptor TGR5 overexpression is associated with decreased intestinal mucosal injury and epithelial cell proliferation in obstructive jaundice

Chen-Guang Ji^{a, b}, Xiao-Li Xie^a, Jie Yin^a, Wei Qi^a, Lei Chen^a, Yun Bai^a, Na Wang^a, Dong-Qiang Zhao^a, Xiao-Yu Jiang^a, Hui-Qing Jiang^a ✉

Allspice and Clove As Source of Triterpene Acids Activating the G Protein-Coupled Bile Acid Receptor TGR5

Angela Ladurner^{1*}, Martin Zehl^{1,2,3}, Ulrike Grienke¹, Christoph Hofstadler¹, Nadina Faur¹, Fátima C. Pereira⁴, David Berry⁴, Verena M. Dirsch¹, Judith M. Rollinger¹

¹ Department of Pharmacognosy, Faculty of Life Sciences, University of Vienna, Vienna, Austria
² Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Vienna, Vienna, Austria
³ Department of Analytical Chemistry, University of Vienna, Vienna, Austria
⁴ Department of Microbiology and Ecosystem Science, University of Vienna, Vienna, Austria

Receptores – TRPA1 (Canal Iônico)

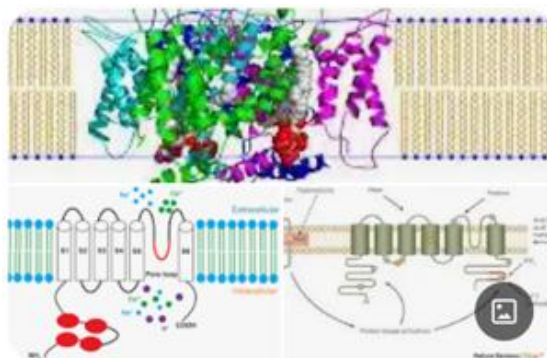
Ajo/ Alicina **agonistas**



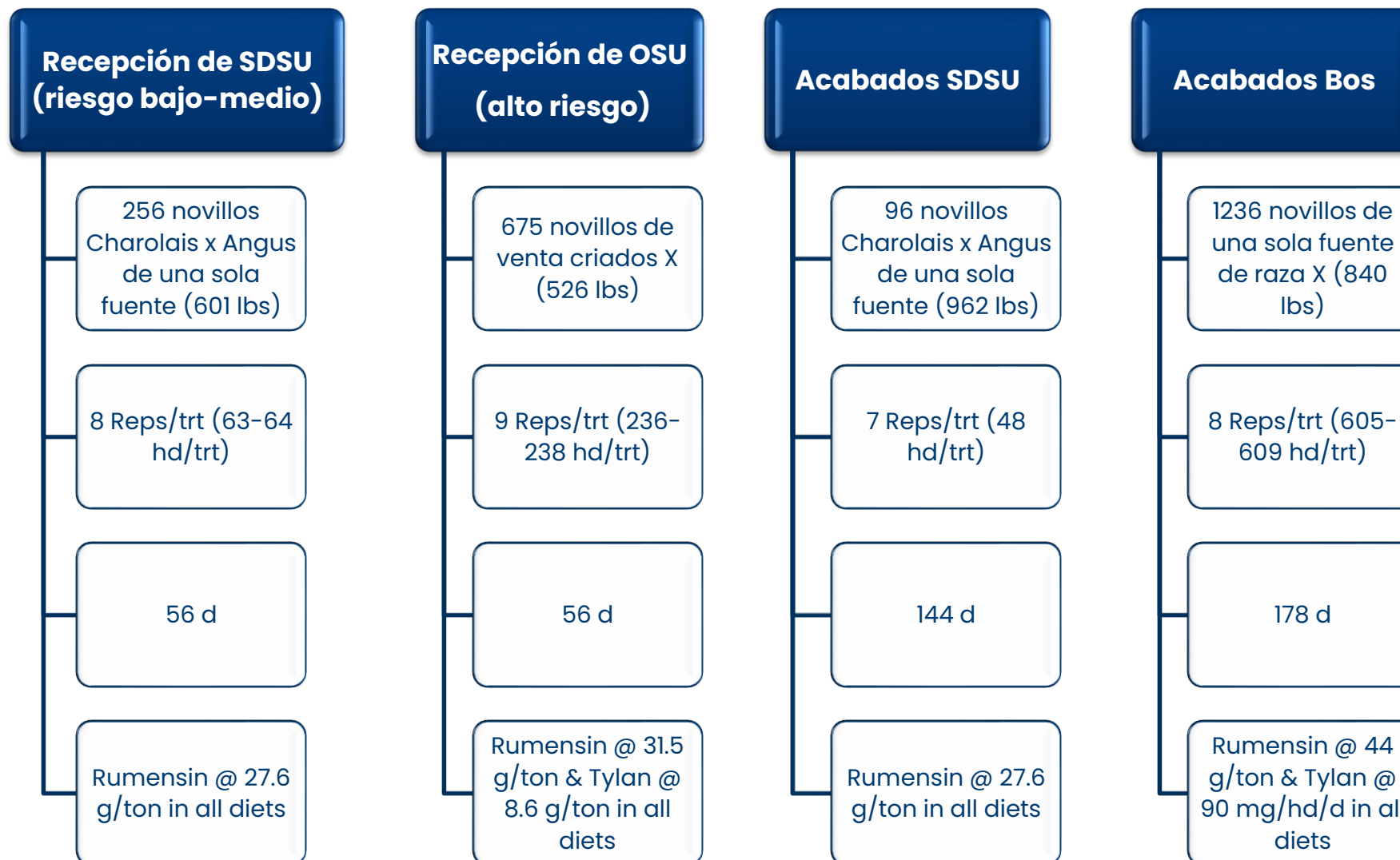
TRPA1 se expresa altamente en los tejidos nerviosos, juega un papel clave en modelos de dolor e inflamación neurogénicos y puede activarse mediante señales estimulantes o compuestos estimulantes (Pedersen et al., 2005).

TRPA1 contribui para a transição de respostas inflamatórias e imunes de uma defesa precoce para um estado patológico crônico.

TRPA1 regula a função de **células imunes, como macrófagos e células T**. Além disso, tem efeitos **anti-inflamatórios e antioxidantes**



Detalles del estudio



Fytera[®] Advance

- Resultó en una **mejora entre 1,8 % (P = 0,06) a 2,3 % (P = 0,07)** en la conversión alimenticia
- Resultó en una **mejora del 1,3 % (P = 0,02)** en la conversión alimenticia en base a la canal.
- Resultó en una **mejora del 2,8 % (P = 0,06)** en la conversión alimenticia (canal ajustada; **ensayo 1**).

Resumen

Fytera® Advance

- Resultó en una **mejora entre 1,8 % (P = 0,06) a 2,3 % (P = 0,07)** en la conversión alimenticia
- Resultó en una **mejora del 1,3 % (P = 0,02)** en la conversión alimenticia en base a la canal.
- Resultó en una **mejora del 2,8 % (P = 0,06)** en la conversión alimenticia (canal ajustada; **ensayo 1**).

Fytera Balance®

Indicação: Bovinos de leite
(Período de producción)

Dosis: 300 mg/cabeza/día

Oleoresina de pimiento, Aceite esencial de clavo



Activos principales

Capsaicina, eugenol

además de más del
20% de fitoactivos de

apoyo



Propuesta de valor

- ✓ Salud intestinal y ruminal;
- ✓ Inmunidad;
- ✓ Reducción de la diarrea;
- ✓ **Mayor producción de leche**

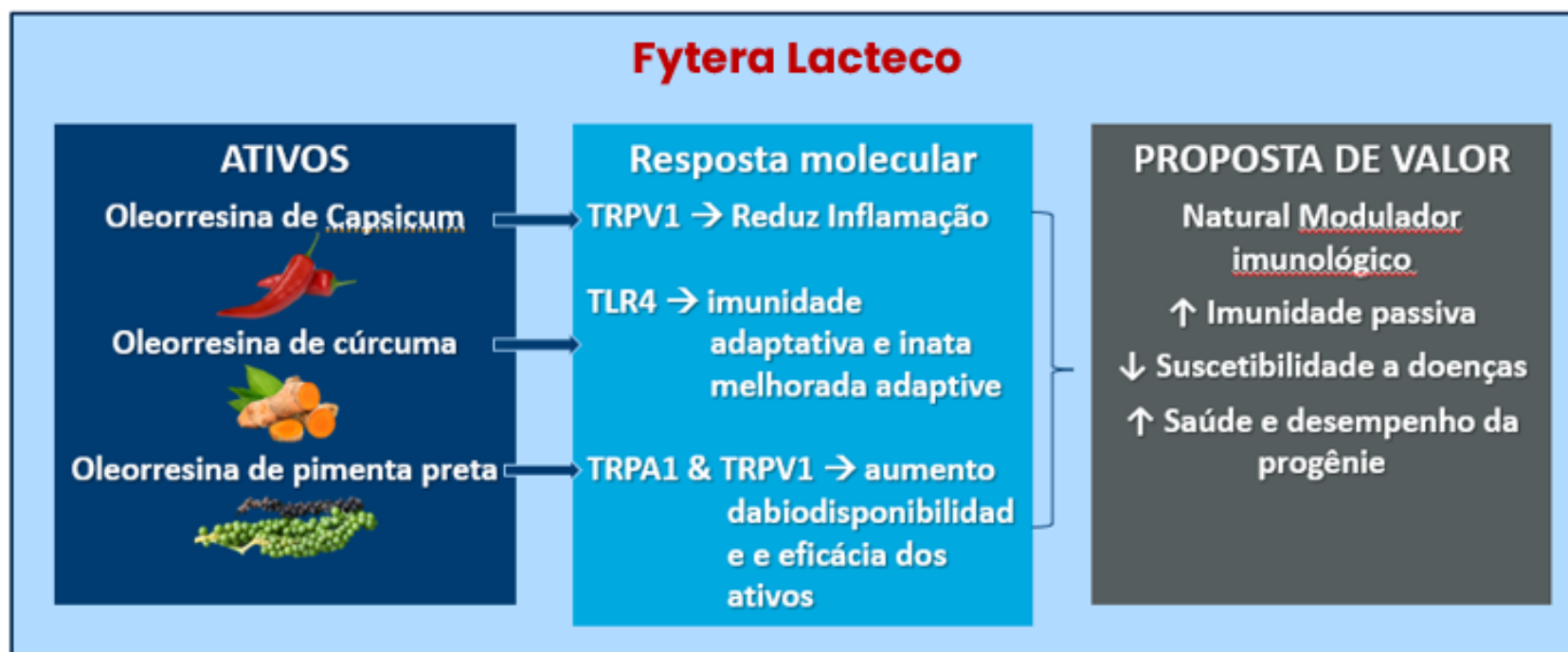
Análisis repetido de múltiples ensayos, ahora con estudios de Fytera Balance

	Respuesta de producción de leche (kg/día)
Promedio	+1.6
Lower 95%	+1.0
Upper 95%	+2.3



¿Qué sabemos?

- Se ha demostrado que Fytera Lacteco aumenta los niveles de anticuerpos maternos en el calostro.
- Ensayos aviares sugieren una mejor respuesta a la vacunación.
- Mejora de la respuesta a patógenos respiratorios.



Vay et al., 2011 Br. J. Pharma.; Ferrandiz-Huertas et al., 2014; Furness et al., 2013 Nature Rev.; Lee et al., 2011; Okazaki et al., 2010

¿Qué sabemos?

- Eficacia consistente en la reducción de la diarrea en terneros neonatos
- Eficacia comprobada en dos modelos biológicos (coccidiosis, criptosporidiosis)
- Eficacia comprobada en tres especies animales (pollo, ratón, terneros)
- Mecanismo de acción aclarado: ¡mediado por el huésped!
- Posible impacto positivo en la diarrea causada por virus, bacterias, etc.

Activos

Extracto de té verde



Aceite esencial de canela



Extracto de granada



Respuesta Molecular

Aumento de la producción de péptidos antimicrobianos.

Receptor: TLR2 y TLR4

Mayor absorción de nutrientes gracias a una mejor permeabilidad intestinal.

Receptor : TRPA1

Disminución de la inflamación mediante la reducción del inflamasoma.

Receptor: NLRP3

Propuesta de Valor

Solución para la salud intestinal

Salud entérica

↓ **Diarrea**

↑ **Rendimiento del crecimiento y eficacia**

Gracias por su atención

