

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

Gustavo Carneiro
TCM Phytogenics LATAM

- ✓ El costo de la inflamación
- ✓ Fitocomplejos – ¿Cuáles son? Complejidad
- ✓ Compuestos naturales, ¿son todos iguales? Sinergismo entre activos
- ✓ Nuestro Posicionamiento – Recuerde
- ✓ Receptores de Membrana
- ✓ Proceso de desarrollo y control de calidad/ Resultados que prueban la eficiencia

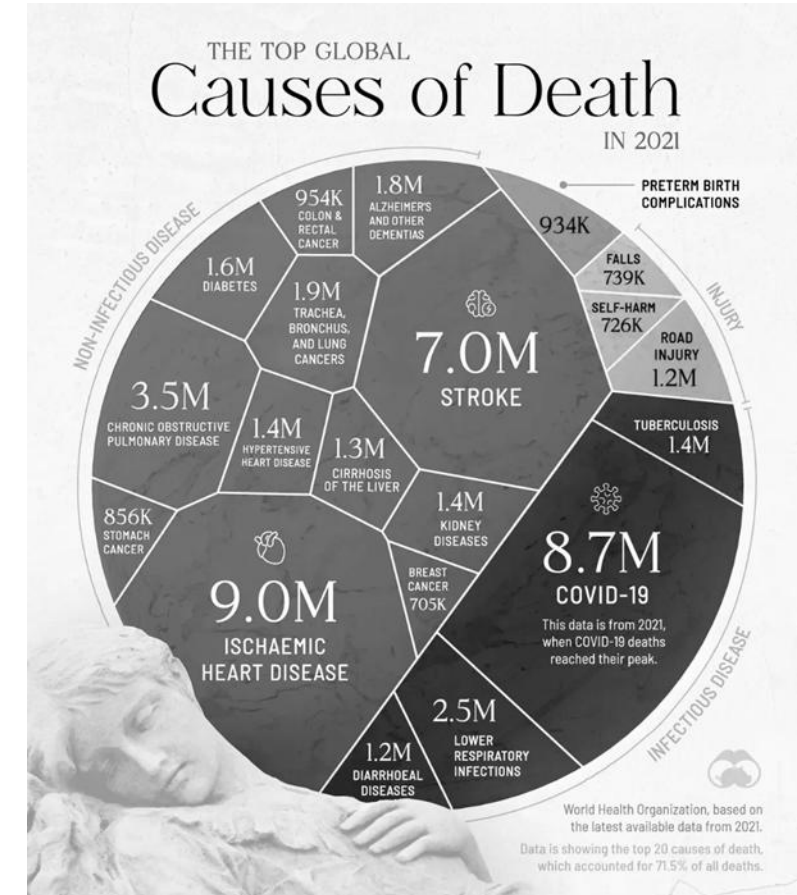
La catástrofe silenciosa del siglo XXI

Enfermedades infecciosas ↓

Enfermedades crónicas inflamatorias ↑, alrededor del 60 % de las muertes mundiales

Realidad moderna: exceso calórico, alimentos procesados, sedentarismo, estrés crónico, contaminantes, disruptores endocrinos.

Disease	Inflammatory involvement
Cardiovascular diseases	Atherosclerosis = inflammatory disease
Type 2 diabetes	Insulin resistance driven by cytokines
Cancer	Chronic inflammation creates pro-tumor
Neurodegeneration	Microglial chronic activation
Autoimmune diseases	Loss of immune tolerance



Los pollos de engorde experimentan:

- ## Consecuencias biológicas

- ✓ Activación continua de las células inmunitarias (IL-1 β , IL-6, TNF- α)
- ✓ Lesiones en tejidos
- ✓ Estrés oxidativo
- ✓ Aumento de la permeabilidad intestinal
- ✓ Renovación celular intestinal y tejidos

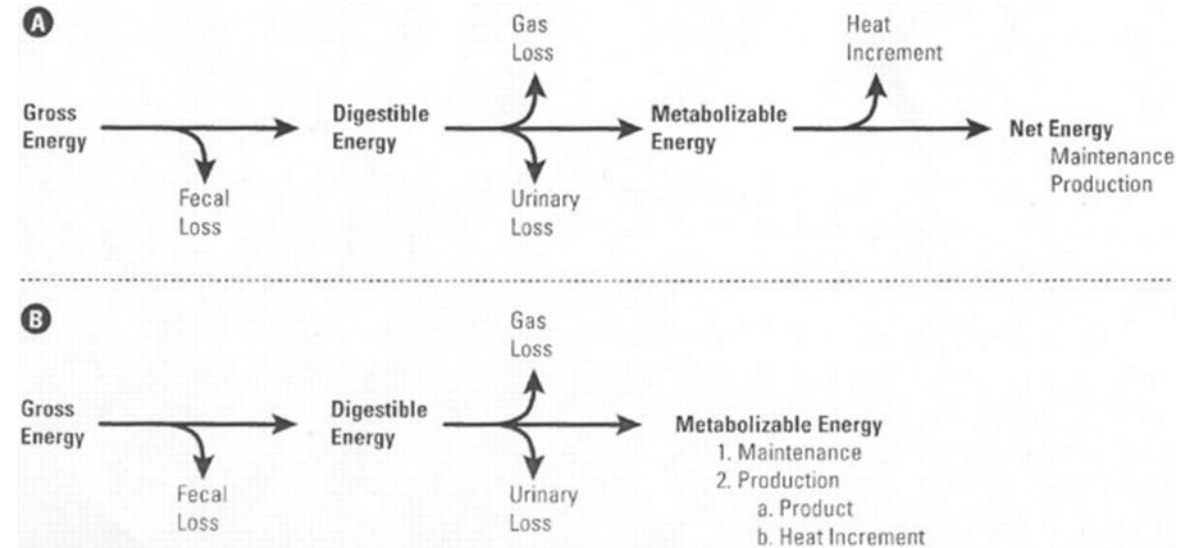


El coste económico (silencioso pero grande)

Presupuesto de EM

La energía metabolizable (EM) se divide en:

- ✓ Mantenimiento
- ✓ Crecimiento (proteínas + depósito de lípidos)
- ✓ Termorregulación y respuestas al estrés
- ✓ Activación inmunitaria (del 2 al 5%)



Escenario típico de 100'000 pollos de engorde

- Peso final: 2,5 kg
- Ingesta total de EM $\approx$ 12-13 MJ/kg de ganancia

Coste de la activación inmunitaria (crónica, de bajo grado):
+2-5 % de la ingesta total de EM

2-5 % de la energía del pienso $\rightarrow$ NO disponible para el crecimiento $\rightarrow$ Debe compensarse con más pienso

Traducción económica

Desviación de la energía inmunitaria

$\rightarrow$ De +0,03 a +0,05 FCR

$\rightarrow$ De 2'600 a 8'750 € por cada 100'000 aves

Inflamación subclínica = No es solo pérdida de rendimiento

- ↓ Eficiencia alimentaria y ganancia diaria (costo alimentación)
- ↓ Uniformidad en el matadero (manejo, condenas...)
- ↑ Humedad de la cama y lesiones en las almohadillas plantares
- ↑ Sensibilidad a desafíos secundarios (costo veterinario, medicaciones)

También destruye confianza de productores, limita la capacidad de previsiones y márgenes



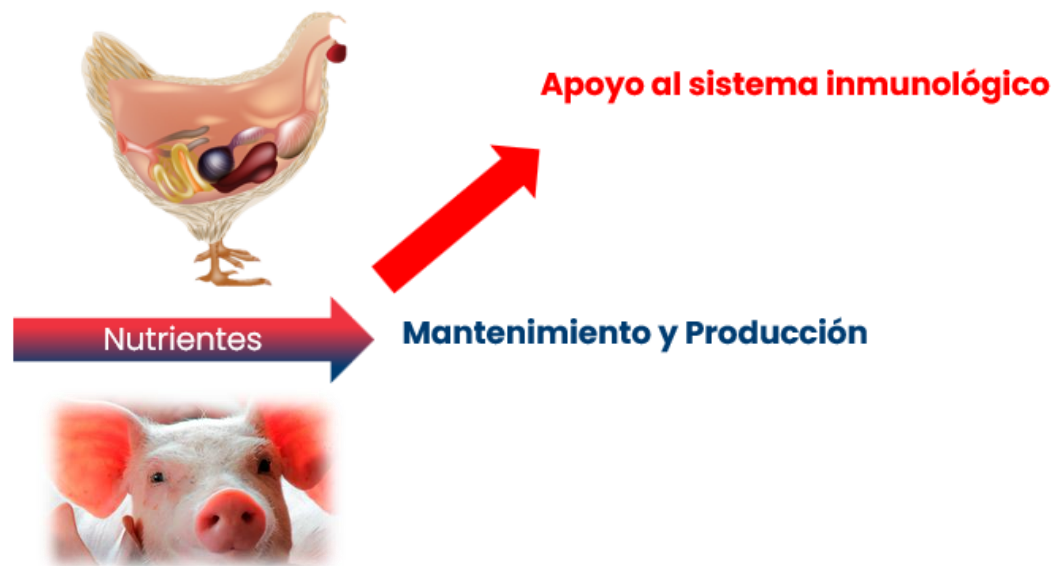
Dr Isabel – Integrator
nutritionist

“The birds look fine — but performance is never optimal.”

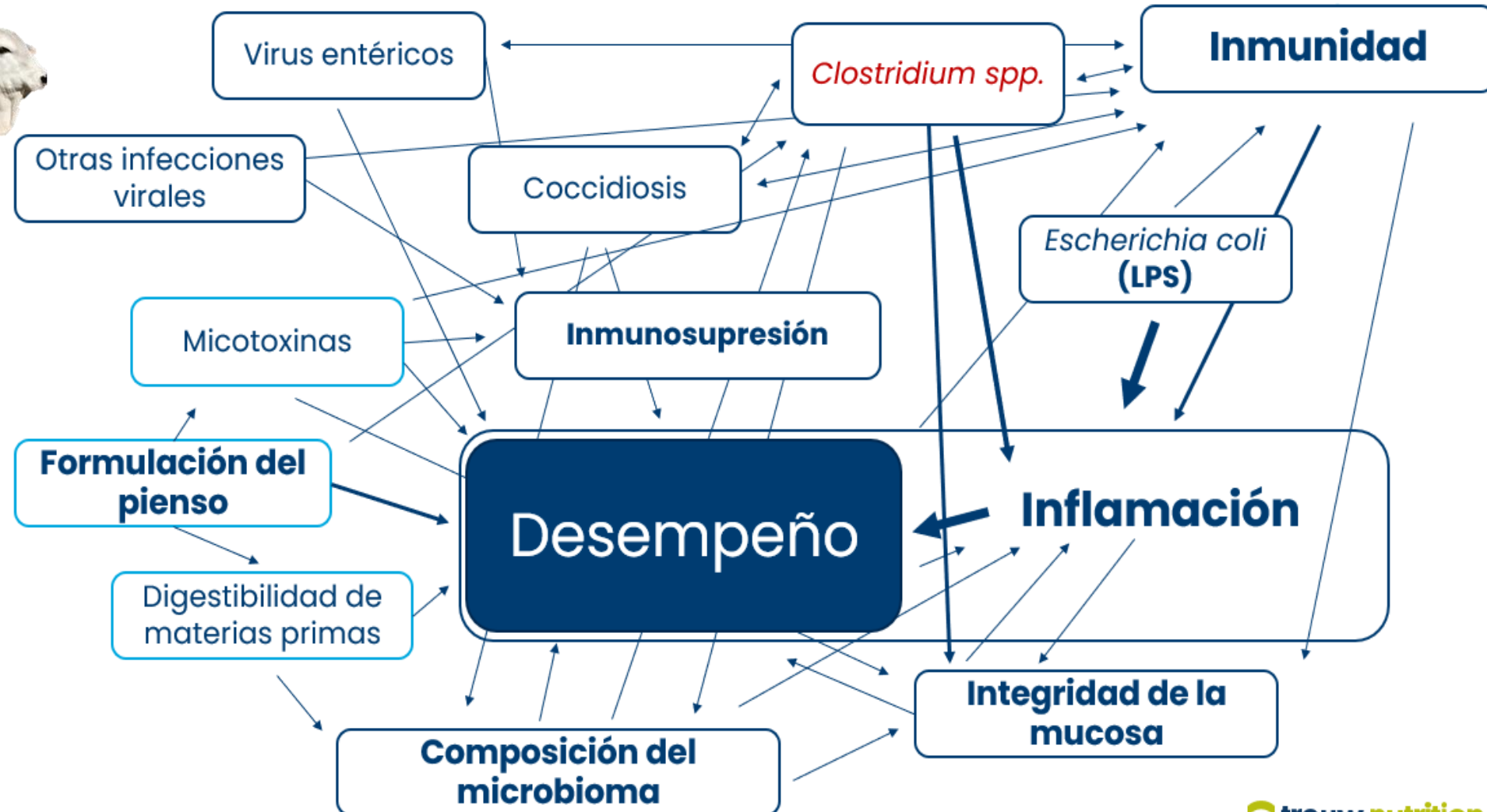
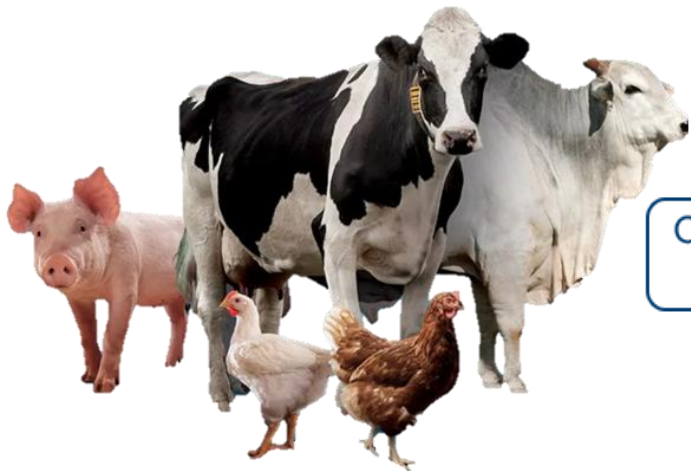
“Every cycle feels unpredictable.”

- ✓ La respuesta inflamatoria crónica desvía los nutrientes del crecimiento (Broom y Kogut, 2018; Iseri y Klasing, 2013, 2014)
- ✓ Hacer frente a los desafíos tiene un costo
 - Hasta el 30% del aporte energético total
 - Hasta un 2% menos de digestibilidad del nitrógeno (Kampman & van de Hoek, 2016)

- ✓ **Altas densidades de población**
- ✓ **Cambios en la dieta**
- ✓ **Pienso de mala calidad**
- ✓ **Reutilización de camas**
- ✓ **Desafíos de la enfermedad**
- ✓ **Microflora intestinal (LPS)**



Enfrentando la complejidad con **complejidad**

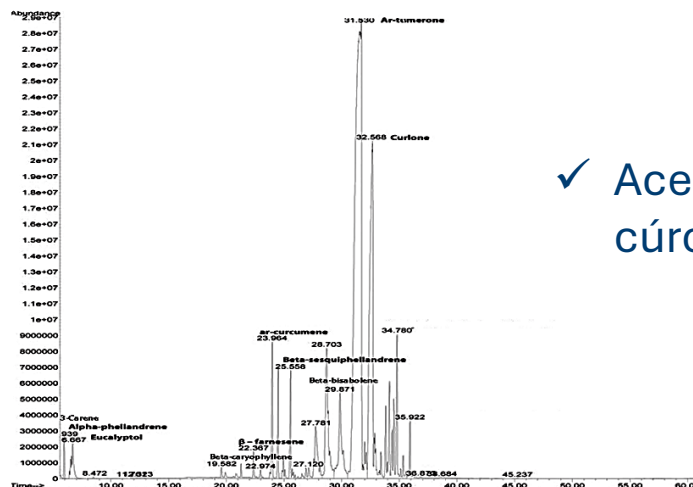


¿Cuáles son?

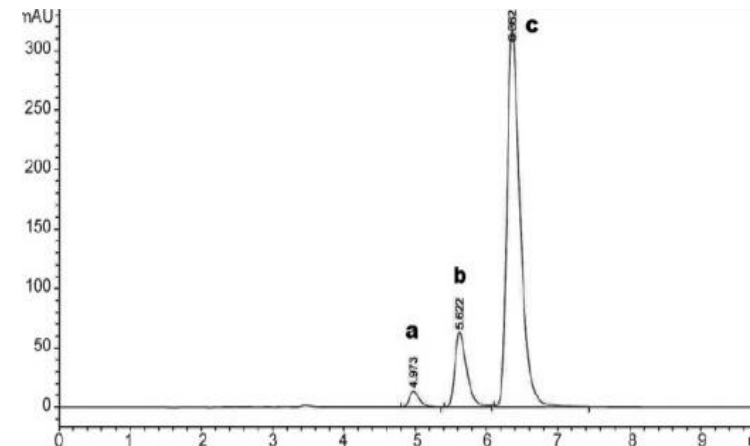
Conjunto de todas las sustancias originadas en el metabolismo primario y/o secundario de una planta, que actúan produciendo efectos biológicos. A menudo no todas las sustancias se caracterizan o comprenden completamente (complejidad de las plantas)

¿Qué no son?

- Activo único
- Activo sintético puro



✓ Aceite de rizoma de cúrcuma longa



Cromatografía de curcumina (95%)



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

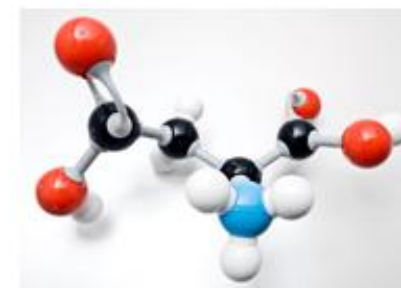


EO de espectro total Extraído e enriquecido

Concentração ++
Padronização 8/10
Custo 9/10

Recomposto após extração de acordo com a proporção da planta

Dente de alho
Orégano
Canela



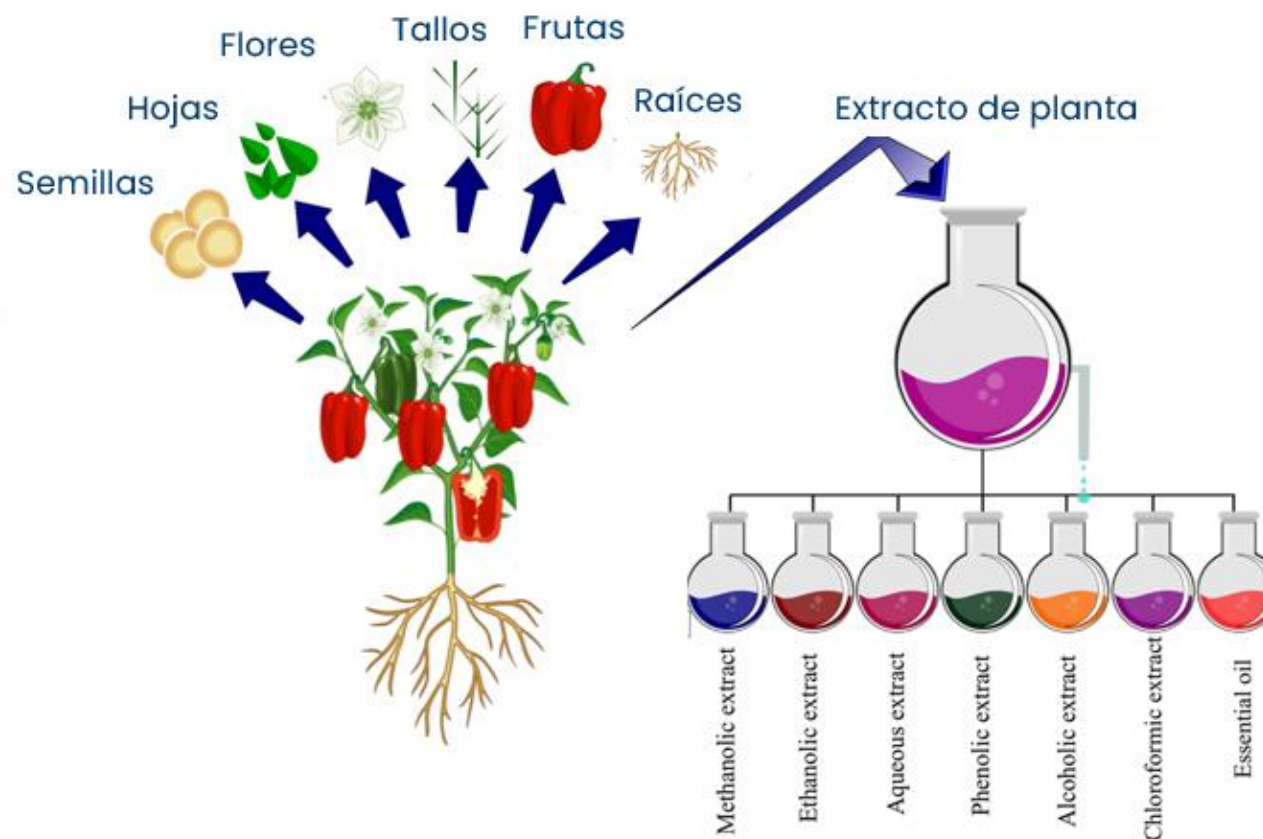
Sintético Processo químico

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

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

El control de calidad es clave

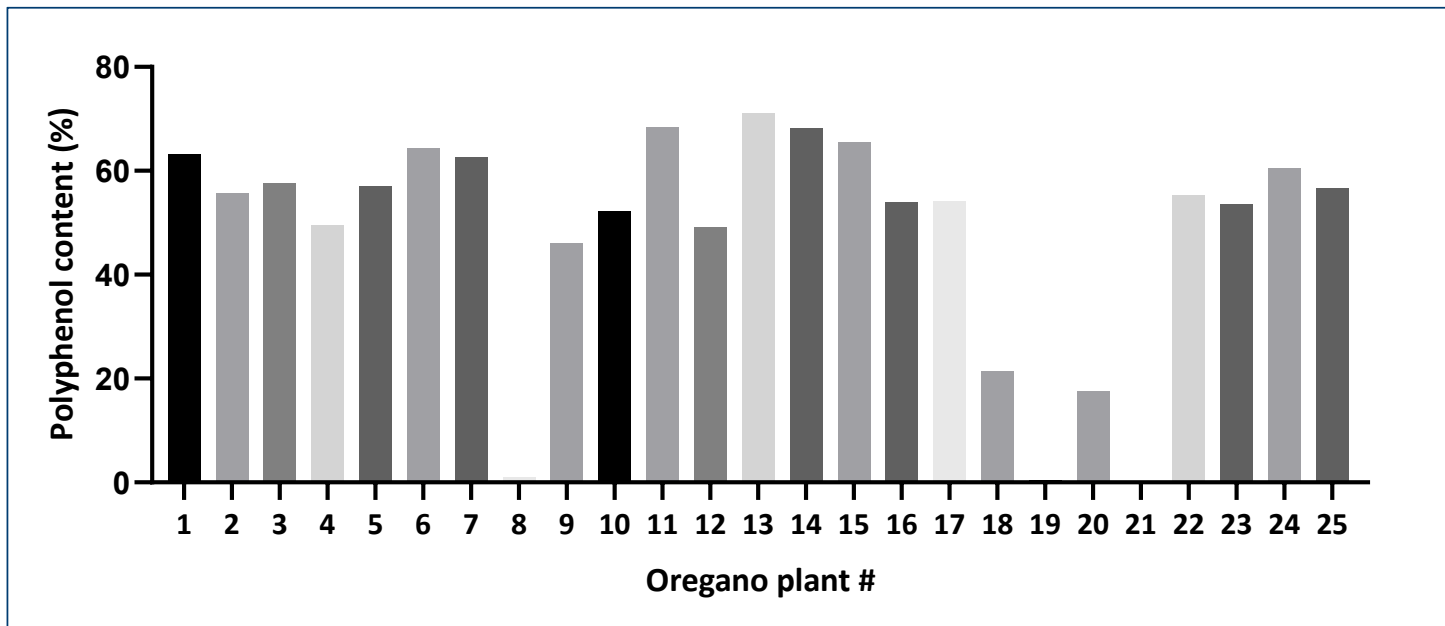
La anatomía vegetal importa...



... 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.

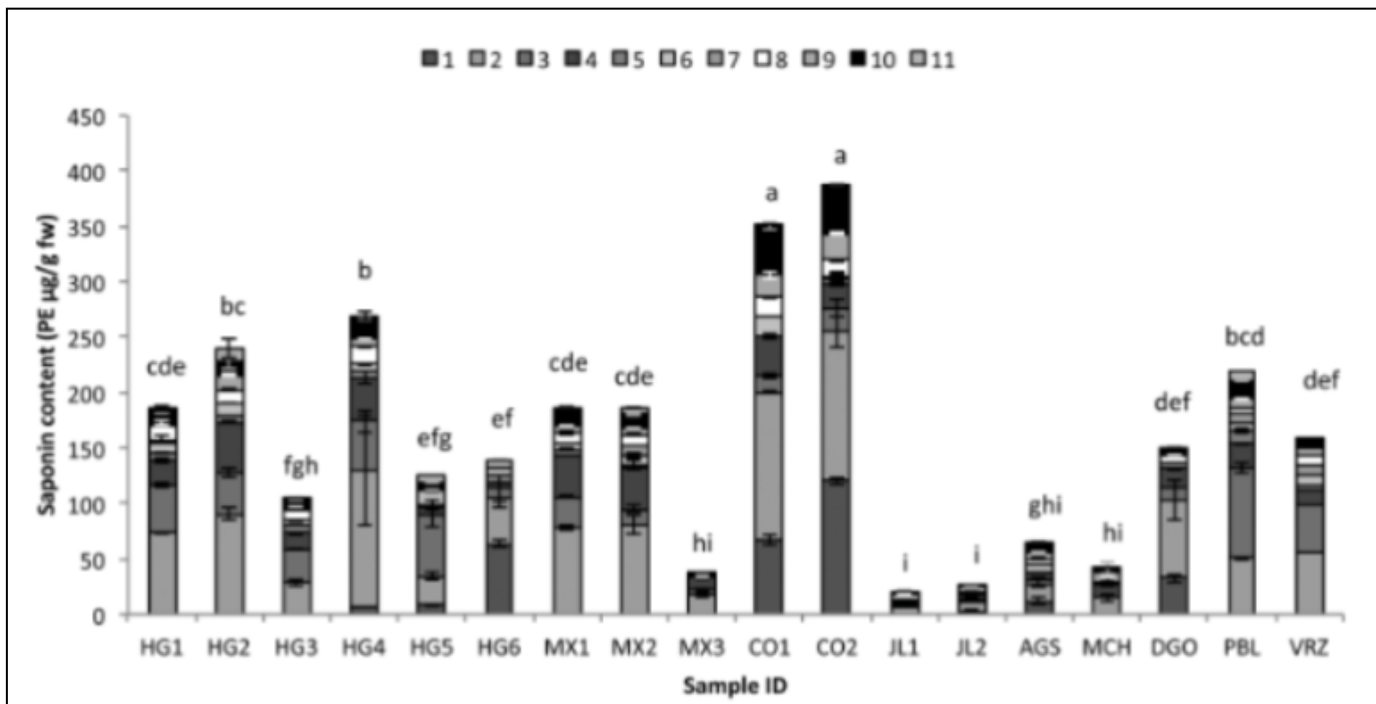


Mastro et al., 2017. Food Chemistry



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

Contenido de saponina de agave, todo procedente del mismo país



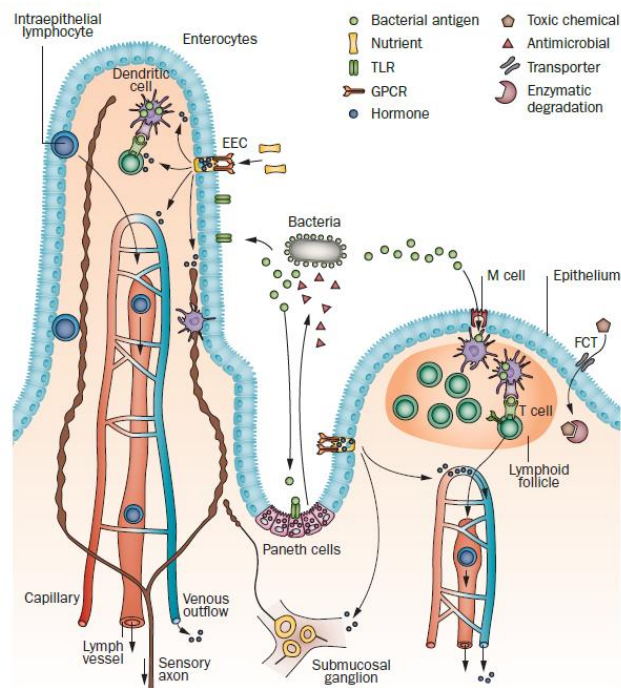
Santos-Zea et al., 2022. J. Food Sci.



TU YOUYOU

Nobel Prize in Physiology/Medicine in 2015

El intestino como órgano sensorial



Fitotecnología dirigida al animal
(y no al patógeno)



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

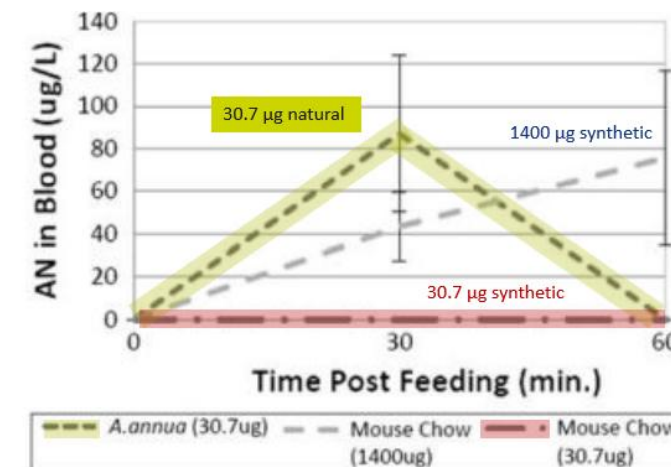


Figure 2 | Sensory systems at the luminal interface. The Intestinal lining

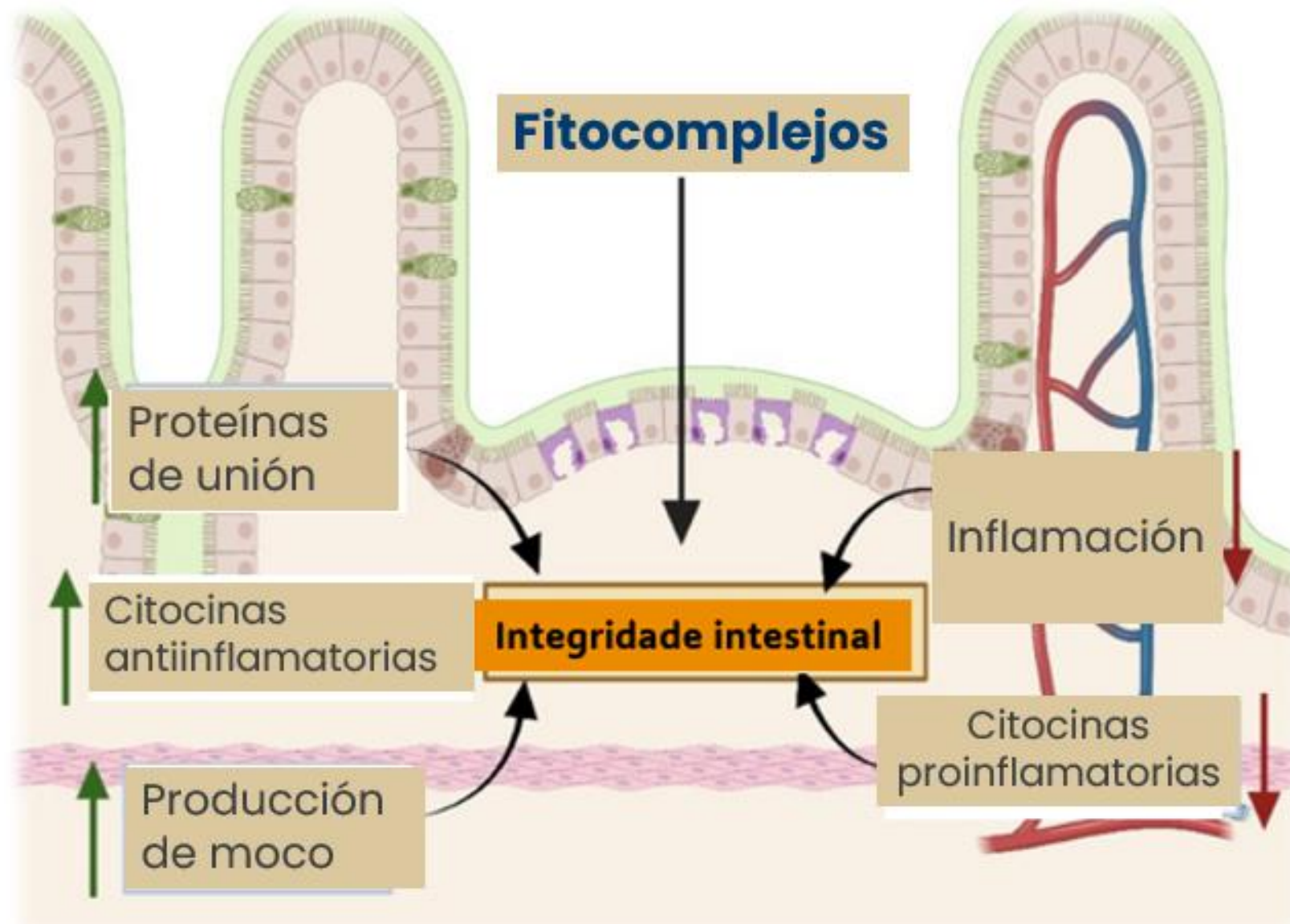
nature reviews gastroenterology & hepatology

REVIEWS

The gut as a sensory organ

John B. Furness, Leni R. Rivera, Hyun-Jung Cho, David M. Bravo and Brid Callaghan

Abstract | The gastrointestinal tract presents the largest and most vulnerable surface to the outside world. Simultaneously, it must be accessible and permeable to nutrients and must defend against pathogens and potentially injurious chemicals. Integrated responses to these challenges require the gut to sense its environment, which it does through a range of detection systems for specific chemical entities, pathogenic organisms and their products (including toxins), as well as physicochemical properties of its contents.



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

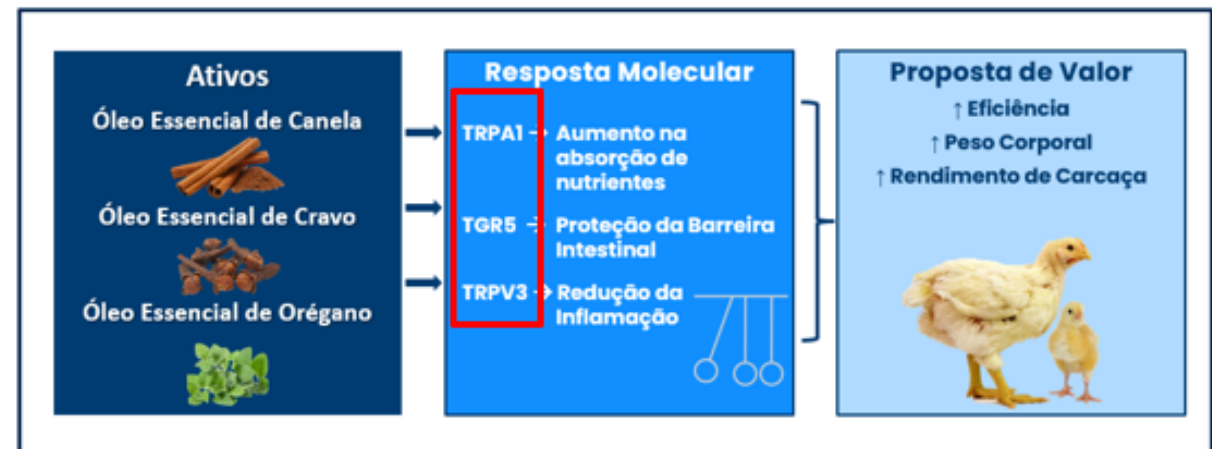
 The bile acid TGR5 membrane receptor

 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

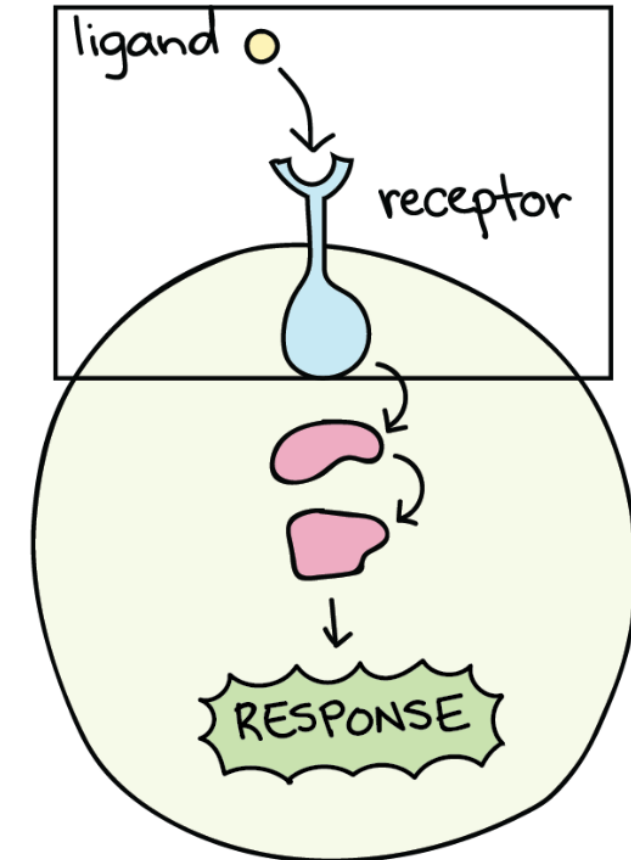
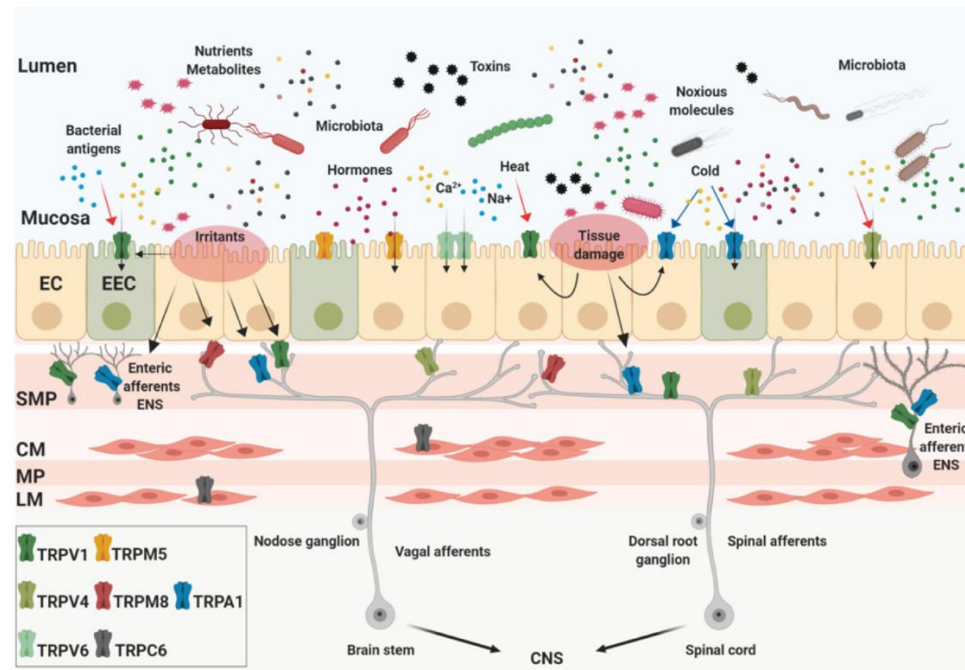


Definición:

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.

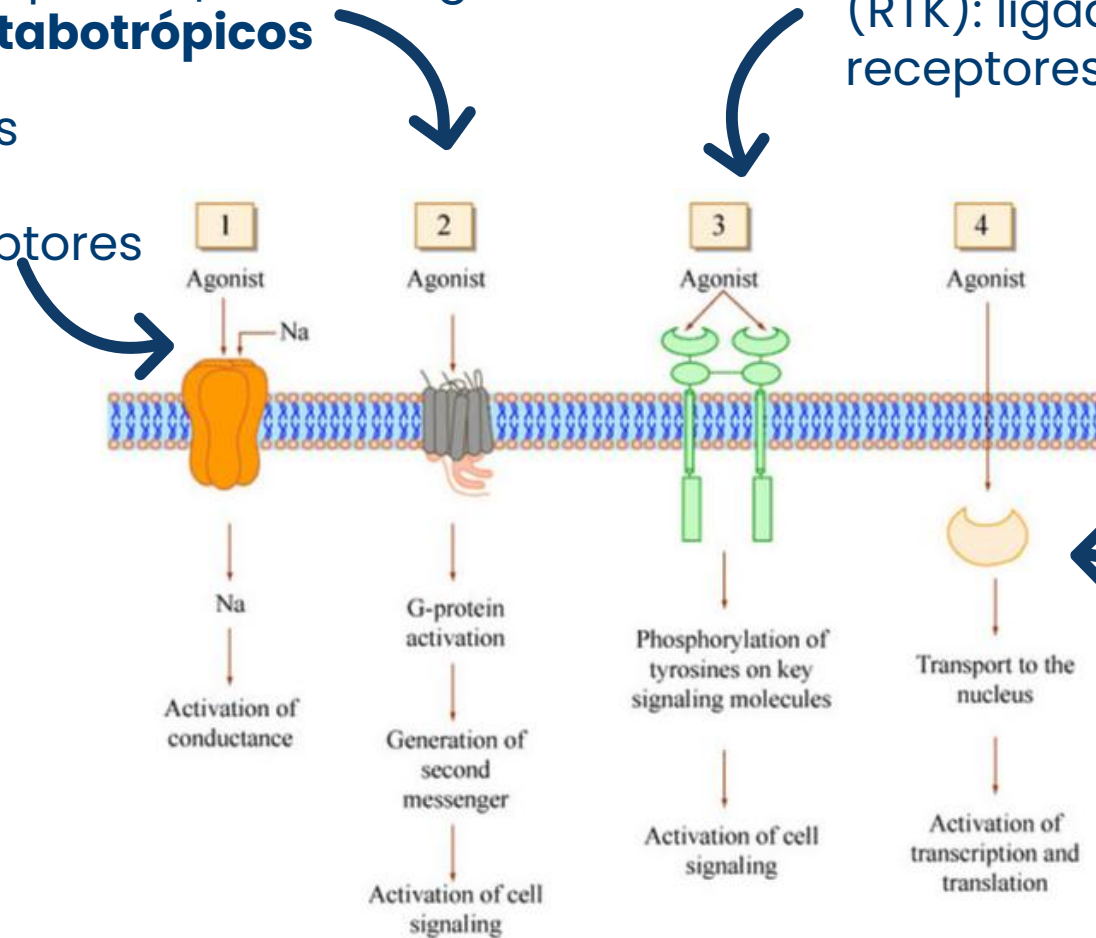


Tipos de receptores

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**

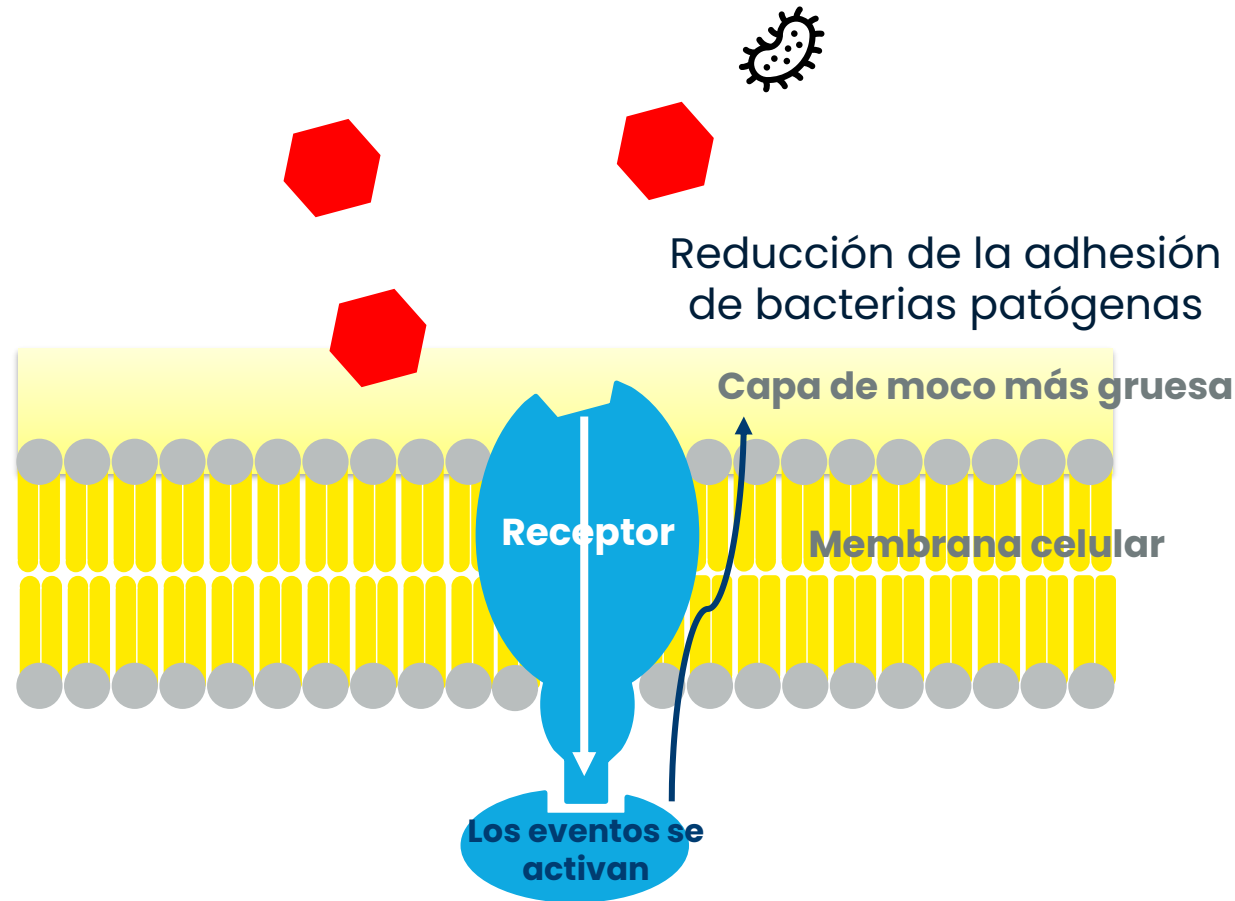


Receptores intracelulares

Visualización de receptores y ligandos: comunicación mediante



Uso de fitógenos para dirigirse a los receptores con el fin de obtener ajustes favorables en la fisiología, el metabolismo, la inmunidad, la distribución de nutrientes, la función de los órganos, etc.



Aceite de clavo (molécula de señalización)

Reducción de la adhesión de bacterias patógenas

Capa de moco más gruesa

Membrana celular

Receptor

Los eventos se activan

Eventos moleculares de la vía de transducción de señales que ocurren después de que una célula recibe una señal

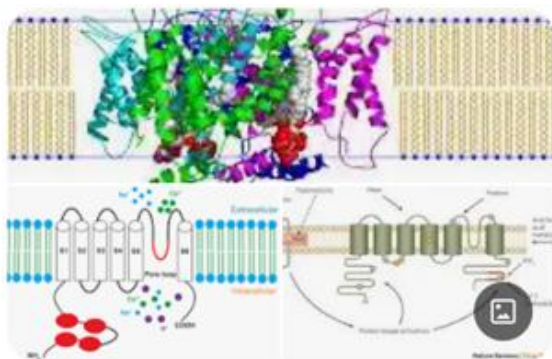
Receptores – TRPA1 (Canal Iônico) cinemaldeído/ capsaicina **agonistas**



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 em algumas doenças inflamatórias



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 PMCID: 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. Rollingher¹

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



La activación de los canales **TRPV3** provoca la entrada de cationes, en particular iones de calcio, en la célula, lo que provoca la despolarización y la generación de potenciales de acción.

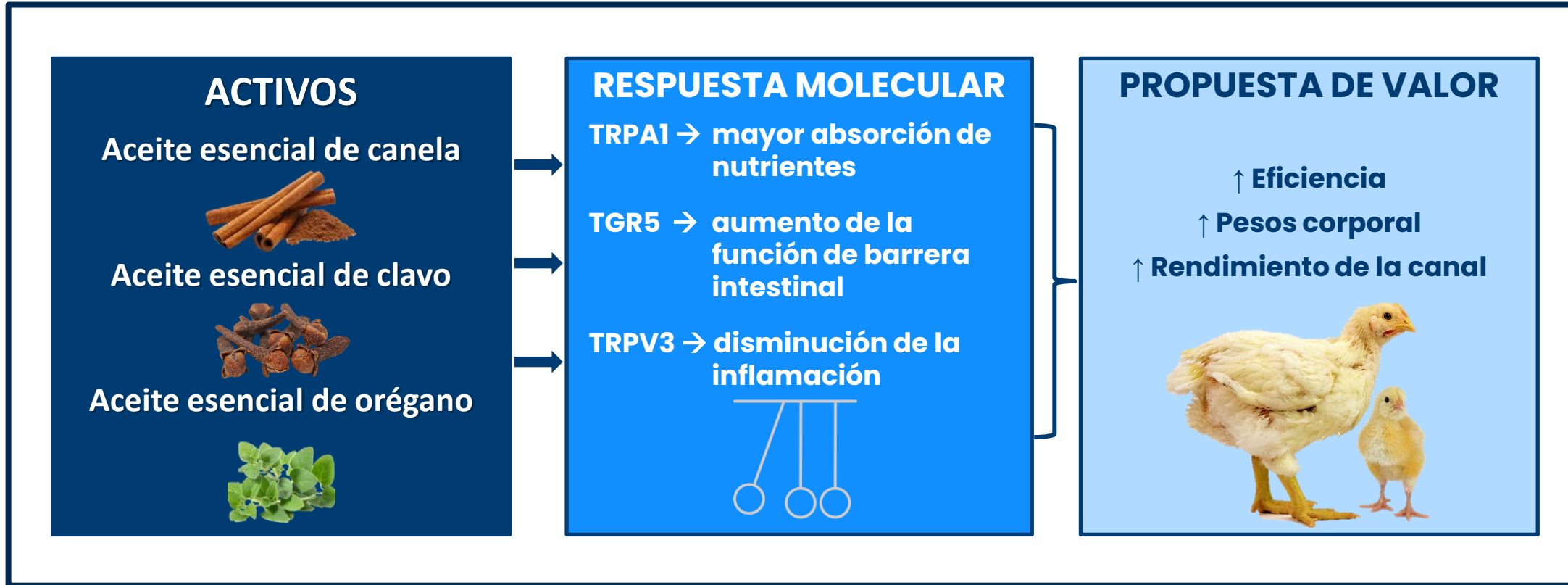
Este proceso de activación es crucial para el inicio de las cascadas de señalización que median las respuestas fisiológicas al calor, como la vasodilatación, la percepción del dolor y la regulación de la función de la barrera intestinal. **TRPV3** regula la función de las **células inmunitarias**.

TRPV3 Se activa directamente por varios compuestos naturales como el carvacrol, el timol y el eugenol.



Fytera Perform[®]

Resultados que prueban la eficiencia



Aceites esenciales de espectro completo: 3 plantas → 15 activos

Candidate	Inflammation	Gut barrier function
1		↑↑↑
2		↑
3	↓	↑
4	↓↓	
5	↓	↑↑
6	↓	↑↑↑
7		
8	↓	
9		↑
10	↓	
11	↓	↑
12		↑↑
13	↓	↑
14 (Oregano)	↓↓↓	↑↑↑
15 (Clove)	↓↓↓	↑↑↑
16	↓↓↓	↑↑↑
17		↑↑↑
18	↓↓	↑↑↑
19	↓↓↓	
20	↓↓↓	↑↑
21	↓↓↓	↑↑
22	↓↓↓	↑
23	↓↓↓	
24 (Cinnamon)	↓↓↓	↑↑↑
25	↓↓↓	↑

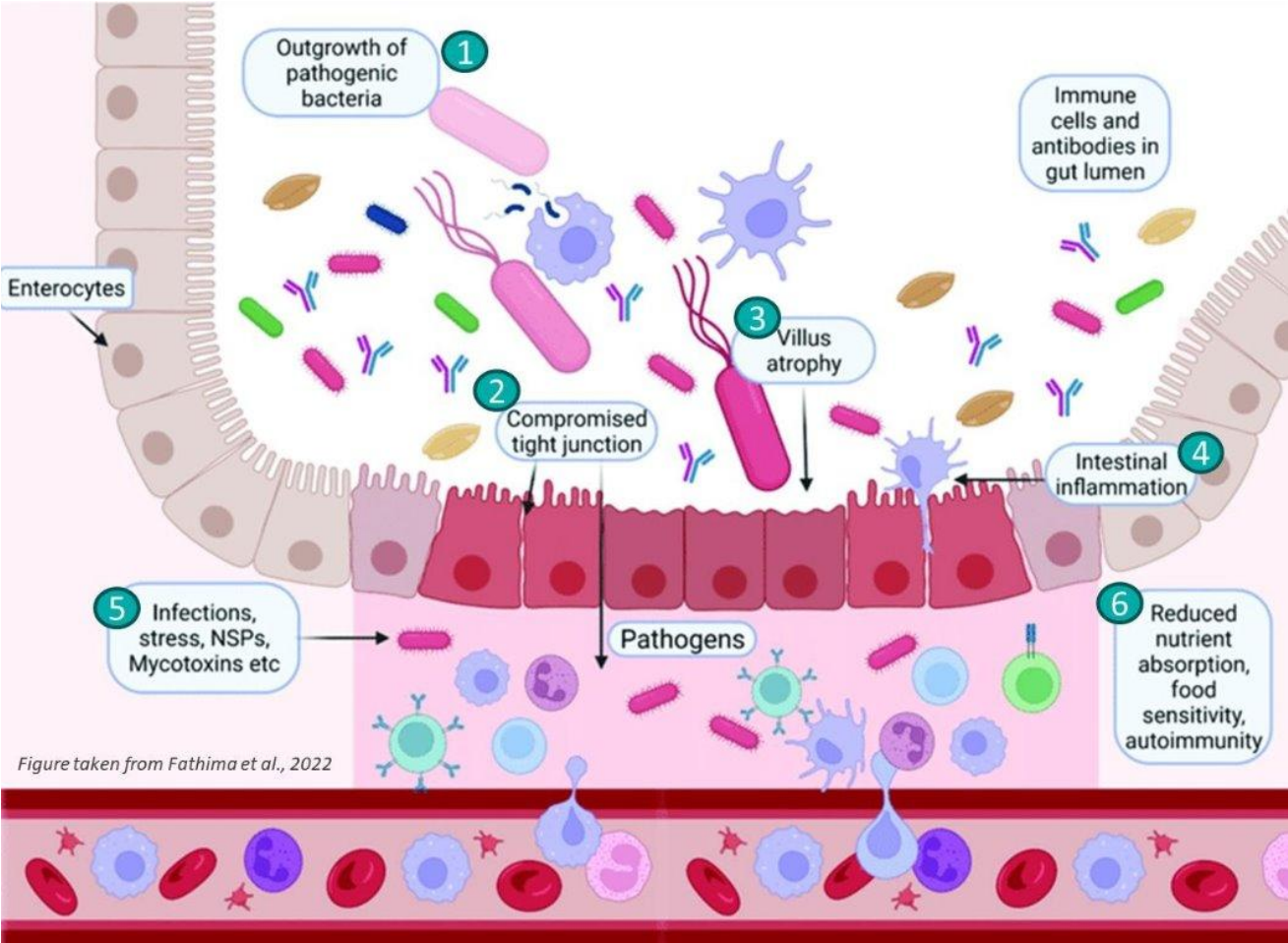


Figure taken from Fathima et al., 2022

Descoberta: overview



Indication: improve FCR of commercial broilers



Phase I: in vitro biological modeling of indications



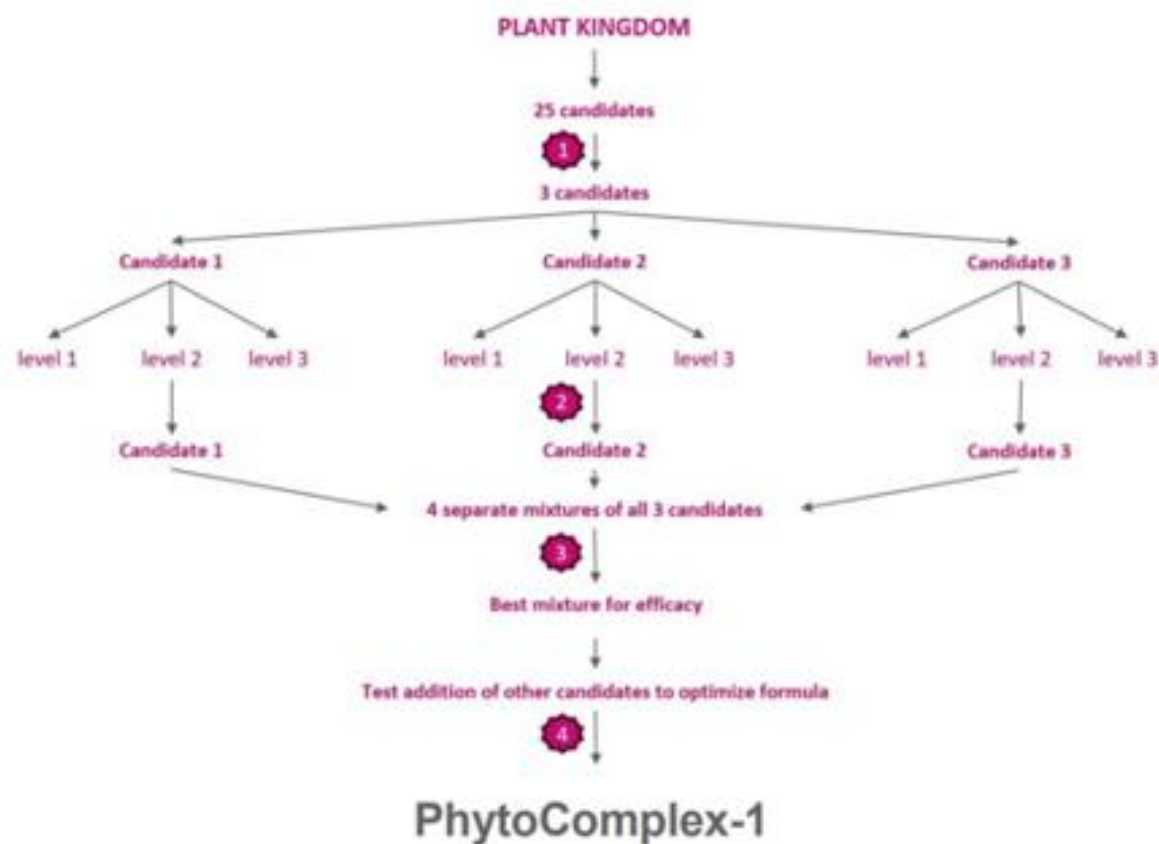
Phase II: in vitro biological modeling of indications



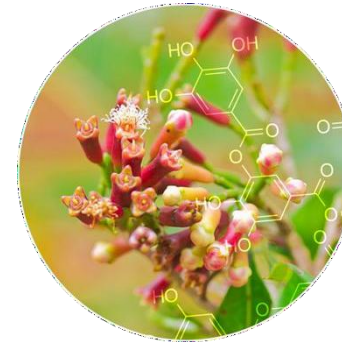
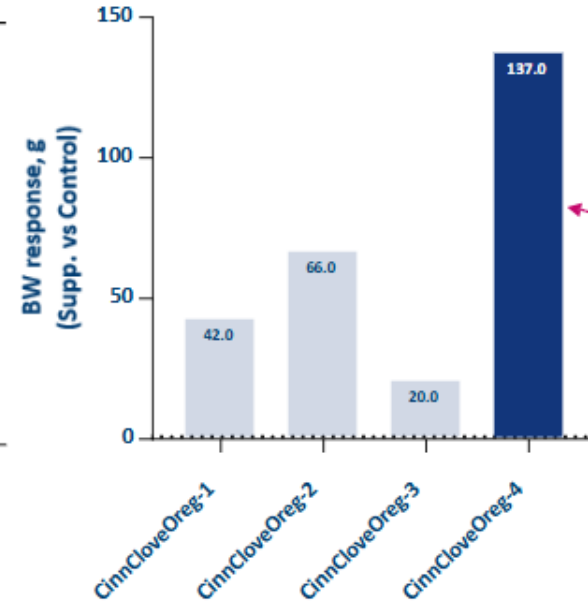
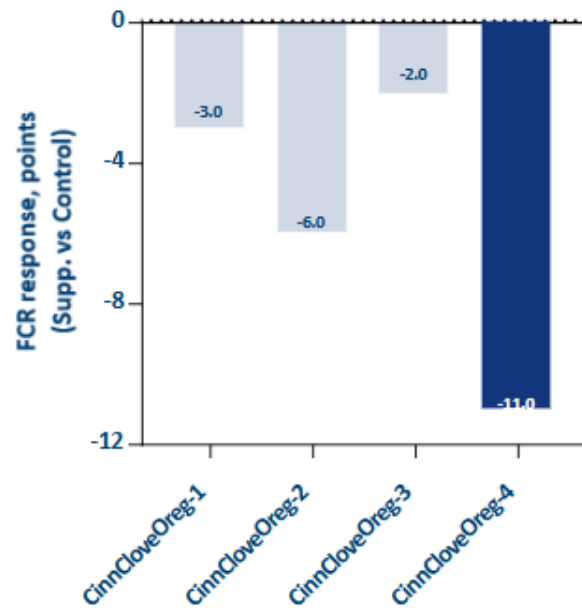
Phase III: in vivo biological modeling of indications



Phase IV: in vivo biological modeling of indications



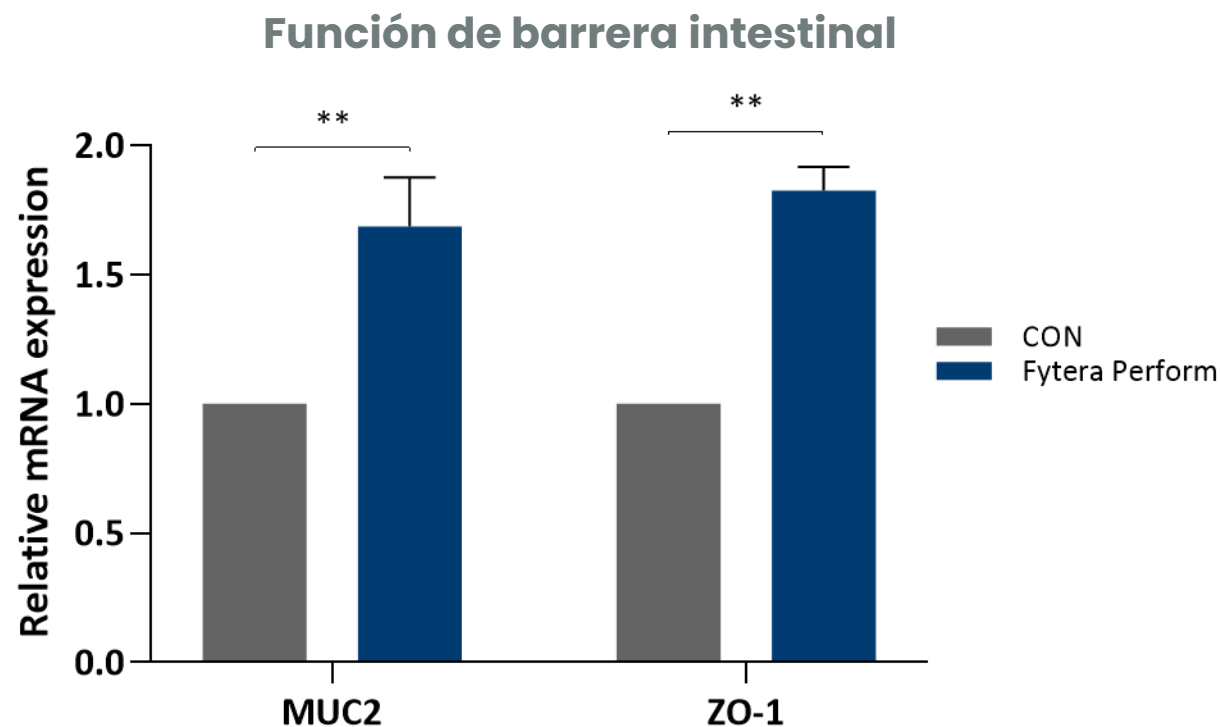
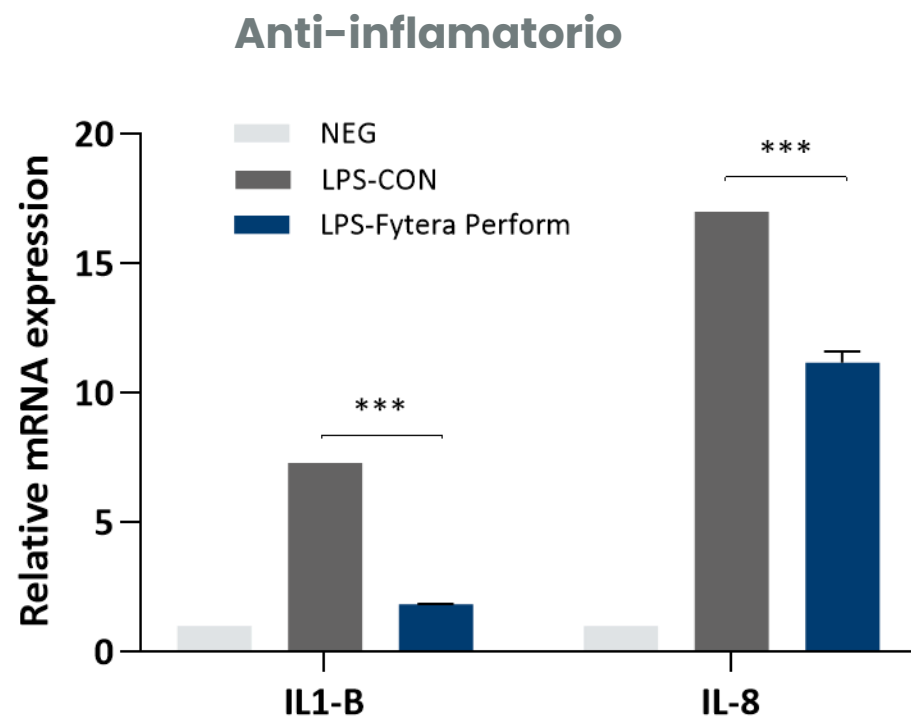
El proceso de desarrollo



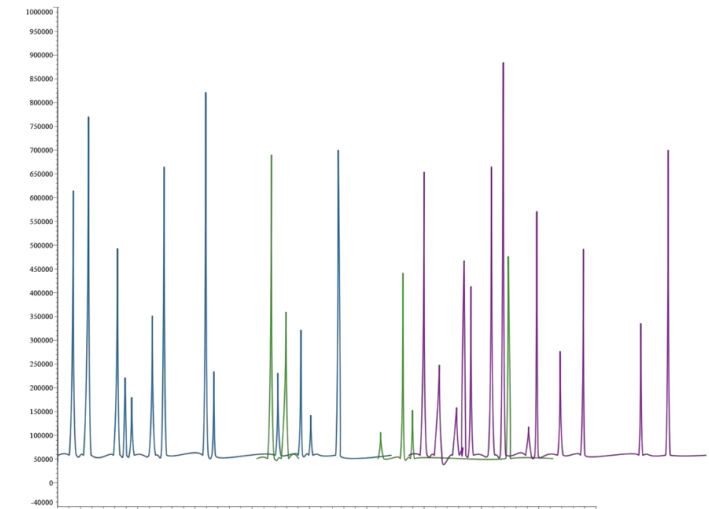
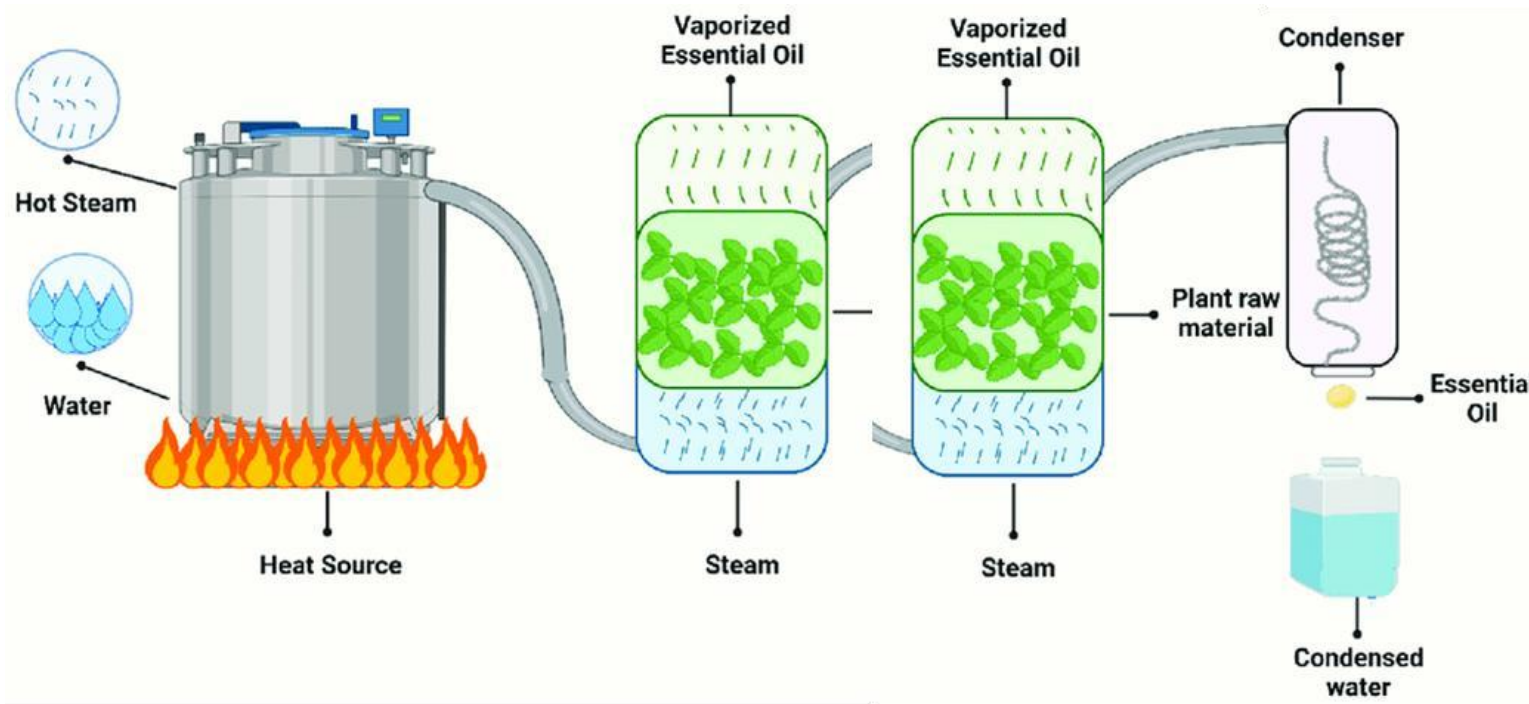
Prueba de concepto (células de pollo)

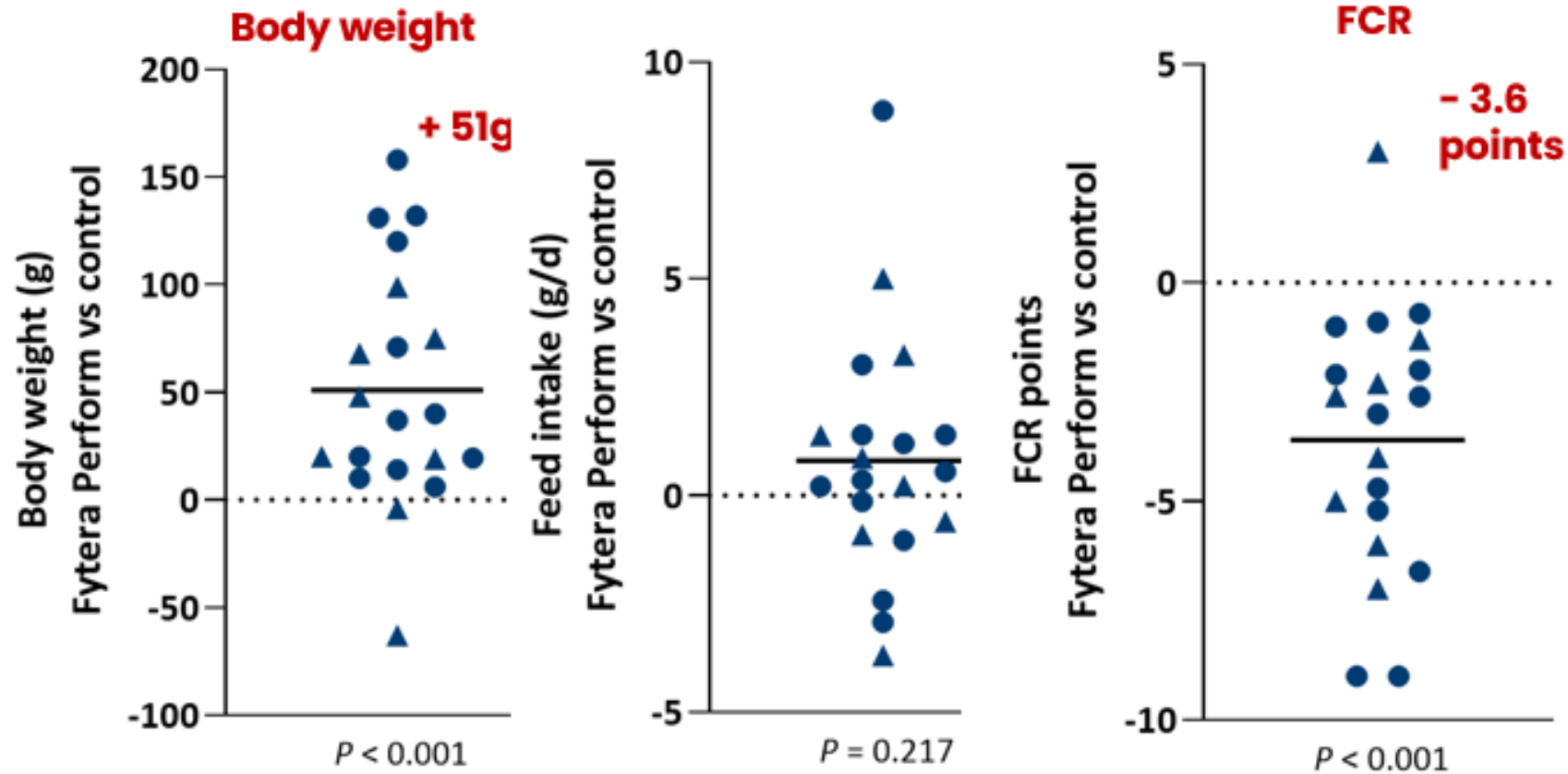


Fytera Perform® reduce la expresión de genes proinflamatorios y aumenta la expresión de genes relacionados con la función de barrera intestinal *in vitro*.



Las dosis utilizadas *in vitro* fueron equivalentes a las que se administrarían in vivo: de 0,5x a 2x dosis de producto (Lillehoj, Wall et al. (USDA), unpublished results).



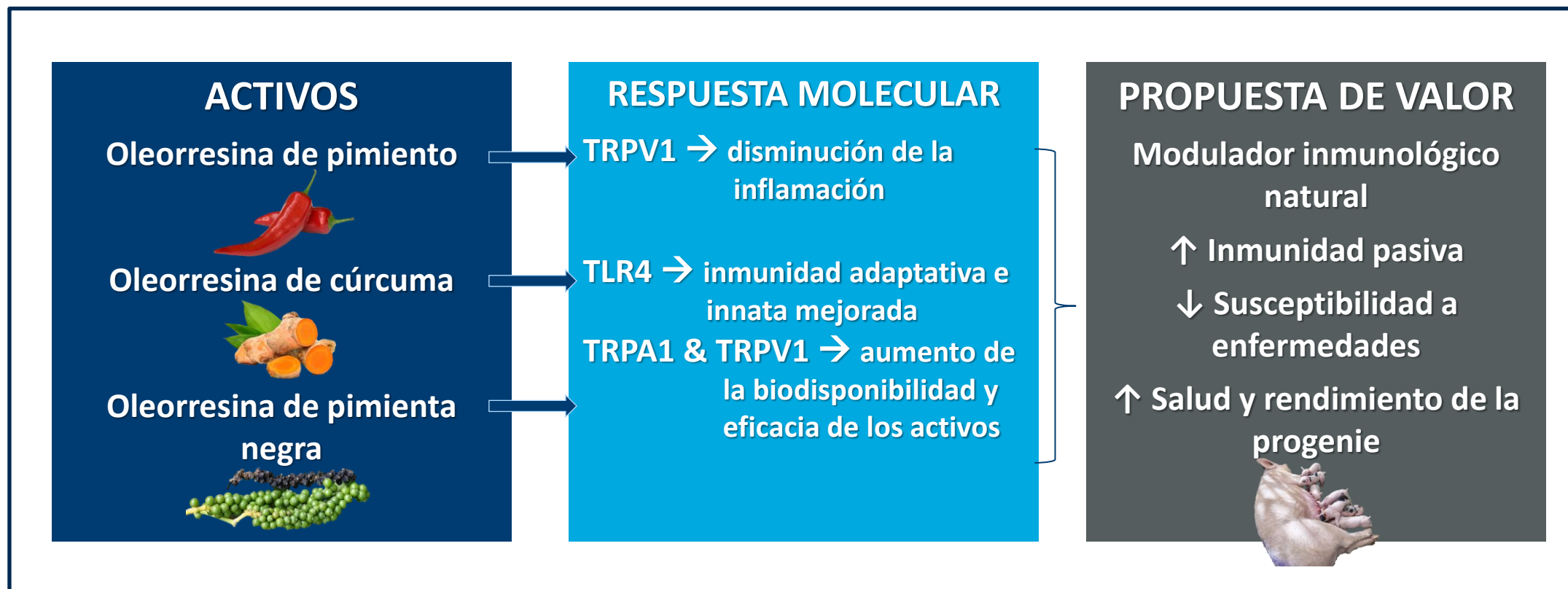


Each dot represents an individual comparison in commercial broilers based on sixteen studies at seven independent research institutes, three customer facilities and one commercial test farm; supplementation at 25 g/t; cycle duration 42-45 days (1 trial 35 days, 1 trial 52 days); p-values indicate difference from zero (control treatment) using one-sample t-test. Triangles indicate trials with high Cu levels, dots indicate trials with nutritional Cu levels.

A close-up photograph of a pink piglet nursing from its mother. The piglet has a yellow identification tag on its ear with the number "9523" and some handwritten text. The sow's back and another piglet are visible in the background.

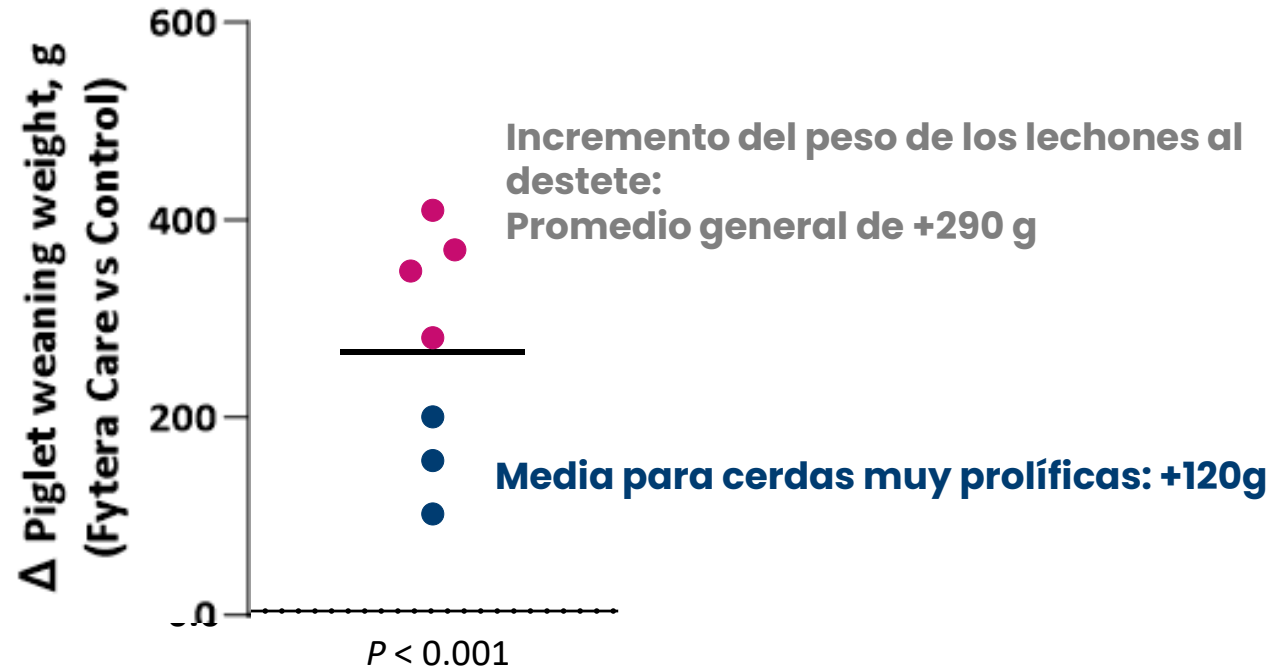
Fytera Care

Permitir que la cerda cuide a sus lechones.

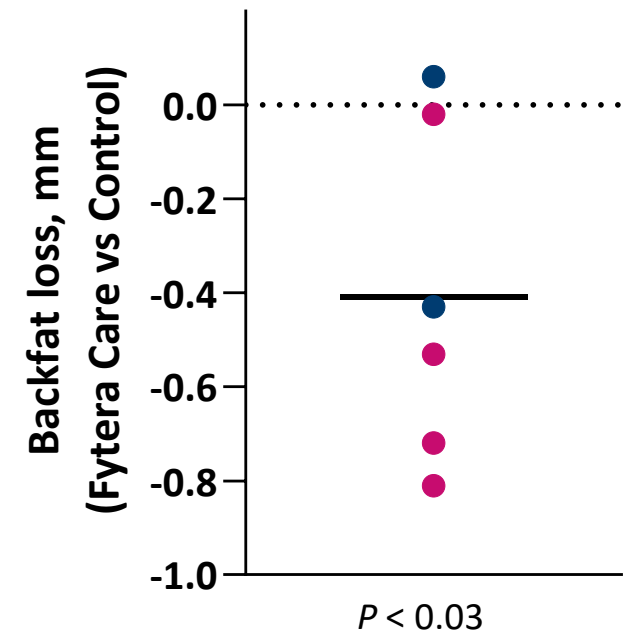


Extractos de plantas naturales de espectro completo: 3 plantas × 6 activos

Aumento de peso al destete



Disminución de la pérdida de grasa de la espalda.



Cada punto representa una réplica de prueba individual; significancia de la diferencia determinada por la prueba t de una muestra. Puntos azul oscuro = estudios de EE. UU. y la UE

- Aumento de anticuerpos en suero de cerda, calostro, leche y suero de lechón
- Mejora de la salud digestiva de los lechones destetados
- Mayor ganancia de peso de los lechones y peso al destete
- Disminución de la pérdida de grasa en la espalda.

La dosis recomendada es de **150 g/tonelada** de Fytera Care durante toda la lactancia; para ser aplicado a través de premezcla

**Modulador inmunológico
natural**

↑ Inmunidad pasiva

↓ Susceptibilidad a
enfermedades

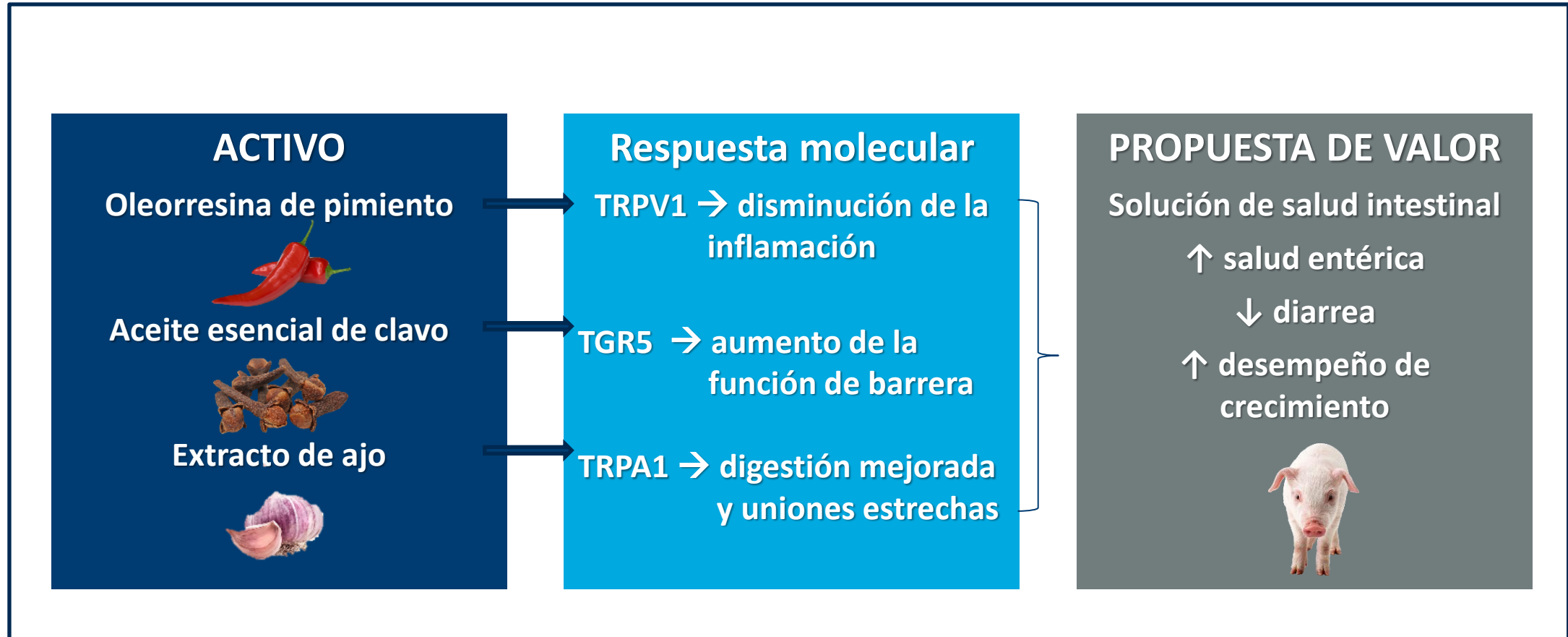
↑ Salud y rendimiento de la
progenie



Fytera Start

Deje que sus lechones se pongan manos a la obra





Extractos de plantas naturales de espectro completo: 3 plantas × 5 activos



Suplementación de lechones con Fytera Start:

- Mejora la calidad intestinal y la capacidad de absorción.
- Reduce la diarrea y la inflamación.
- Mejora el rendimiento, con impacto en la ganancia de peso, la conversión alimenticia y la mortalidad.

La dosis recomendada para cerdas es de **100 g/tonelada** de Fytera Start en fase de cría.

Solución de salud intestinal

↑ salud entérica

↓ diarrea

↑ desempeño del crecimiento



The background of the slide is a close-up photograph of a leaf's venation, showing a network of veins with numerous small, clear water droplets resting on the surface. The image has a teal-to-blue color gradient. A large, bold white text "Gracias por su atención" is centered over the leaf image. A solid blue curved shape separates the bottom of the leaf image from the footer.

Gracias por su atención