

LA GRANADA

PUNICALAGINAS Y UROLITINAS

- Bioactivos con efectos beneficiosos en la salud -

EDICIÓN 2020



Dámaris Girona Ruiz (Téc. Superior Nutrición y Dietética)

Marina Cano Lamadrid (Grad. Ciencia y Tecnología de los Alimentos)

Ángel A. Carbonell Barrachina (Dr. Química)

 **UNIVERSITAS**
Miguel Hernández

Grupo Calidad y Seguridad Alimentaria
- Departamento Tecnología Agroalimentaria -

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. La granada como alimento funcional	1
3. Composición química de la granada	2
3.1. Efectos beneficiosos de las punicalaginas	2
4. Transformación de la punicalagina a urolitinas	3
4.1. Efectos beneficiosos de las urolitinas	5
5. Productos con contenido en punicalagina óptimos	7
6. Diario digital sobre la granada en diferentes idiomas	9
7. Bibliografía	15

1. Introducción

En la presente monografía se pretende dar a conocer al lector la amplia variedad de propiedades beneficiosas con base científica que posee el fruto del granado, conocido por su nombre científico como *Punica granatum* L. Cabe destacar la transformación de la punicalagina (uno de los elagitaninos, compuestos fenólicos, más importantes en este fruto, responsables de la actividad antioxidante) a urolitinas, metabolito bioactivo que ejerce diversos efectos positivos en el organismo humano. A continuación, se detalla información actualizada basada en diferentes artículos científicos recientes, garantía de la veracidad de las propiedades beneficiosas de la granada.

2. La granada como alimento funcional

En la actualidad, se puede considerar a la granada como alimento funcional (AF) debido a que se ha demostrado científicamente, que además de aportar nutrientes, se trata de un alimento que produce uno o varios efectos beneficiosos sobre diferentes funciones del organismo, mejorando la salud y el bienestar humano.

HOJA

- Azúcares
- Flavonoides
- Taninos
- Elagitaninos



CORTEZA - RAÍZ - FLOR

- Ác. Gálico
- Ác. Elágico
- Punicalaginas
- Elagitaninos

SEMILLA

- Ác. Linoleico
- Ác. Púnico
- Ác. Estearílico



Arilo

Semilla

ARILO

- Agua
- Fructosa y glucosa
- Compuestos fenólicos y flavonoides

Figura 1. Ubicación de los compuestos polifenólicos en la granada (*Punica Granatum* L.) (Bruno, 2016)

Además, se le atribuye un papel preventivo reduciendo los factores de riesgo de determinadas enfermedades como cáncer de próstata, cáncer de mama y obesidad, entre otras (Guía Alimentos Funcionales, FES-NAD). El por qué se puede considerar como AF se debe a su poder antioxidante, atribuible a los compuestos polifenólicos que se encuentran en diferentes partes del árbol (**corteza > flor > hojas > arilo > semilla**) (Bruno, 2016). En la Figura 1 se muestra de forma más detallada cuales son los compuestos mayoritarios de cada una de las partes del granado.

3. Composición química de la granada.

La granada es una fuente rica en polifenoles, compuestos de origen natural que ejercen efectos saludables sobre el organismo humano debido a la capacidad antioxidante que presentan. La punicalagina es el elagitanino más destacado de entre los taninos hidrolizables presentes. Además, contienen ácido elágico y sus glicósidos conjugados, glucósido y ramnósido, los cuales conforman los taninos hidrolizables (**Figura 2**) (Ismail et al., 2012). Cabe mencionar que la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) no permite realizar declaraciones saludables de los compuestos antioxidantes de productos a base de granada, ya que se necesitan más estudios clínicos para poder establecer esa relación.



Corteza

Ác. Elágico: 10-50mg/100g
Punicalagina: 11-20g/kg



Zumo

Ác. Elágico: 2.06mg/100mL
Punicalagina: 43.6 mg/mL

Figura 1. Componentes mayoritarios en corteza y zumo de granada

3.1. Efectos beneficiosos de las punicalaginas.

Desde hace años, se han realizado diversos estudios acerca de la capacidad antioxidante y antiinflamatoria que presentan las punicalaginas, relacionándolas con la prevención de diversas enfermedades como cáncer de próstata, de mama y obesidad, entre otros (Les et al., 2018) (**Figura 3**).

Los estudios científicos relevantes que ponen de manifiesto las propiedades beneficiosas se han realizado tanto en células humanas como animales de manera in-vitro e in-vivo.

Por ejemplo, recientemente se ha llevado a cabo un estudio in vitro sobre células de cáncer de mama, donde se observó una disminución en la viabilidad de éstas después del tratamiento con extracto de granada rico en punicalaginas (2.5-25 $\mu\text{l}/\text{mL}$) tras 48 horas de su aplicación (Banerjee et al., 2012).



Figura 3. Efectos beneficiosos de las punicalaginas

Recientemente, se ha vislumbrado que las punicalaginas no son las que ejercen dicho efecto antioxidante de manera directa, sino que actúan como precursor de diferentes compuestos bioactivos que sí ejercen el efecto, concretamente urolitinas (González-Sarrías et al., 2017). 4.

4. Transformación de la punicalagina a urolitinas.

Los polifenoles de alto peso molecular como la punicalagina, no son absorbidos en estómago ni en intestino delgado, llegando a alcanzar el colon de forma casi inalterada, provocando de esta manera una modulación de la composición de la microbiota intestinal, población de microorganismos beneficiosos del ser humano.

www.gutmicrobiotaforhealth.com

Dichos microorganismos, en concreto del género *Gordonibacter* y sus especies *urolithinifaciens* y *pameleae*, son los capaces de transformar la punicalagina y el ácido eláxico de la granada a urolitinas (González-Sarrías et al., 2017).

El proceso comienza con la ingestión de punicalagina en forma de zumo de granada concentrados, y/o extractos provenientes de la corteza (Fase I). Una vez ingerido el producto, la punicalagina en presencia de ácido clorhídrico en el estómago y por los diferentes microorganismos presentes del intestino se transforman en ácido eláxico (**Figura 4**) (Fase II).

A continuación, se suceden distintas reacciones químicas por ruta catabólica de degradación del ácido eláxico (presentes de forma natural en la granada y sus productos derivados, y como producto de la digestión de la punicalagina como hemos comentado anteriormente), que dan lugar a los diferentes intermedios catabólicos hasta obtener los metabolitos bioactivos que ejercen el efecto antioxidante, **las urolitinas** (Espín et al., 2013; García-Villalba et al., 2017) (Fase III).

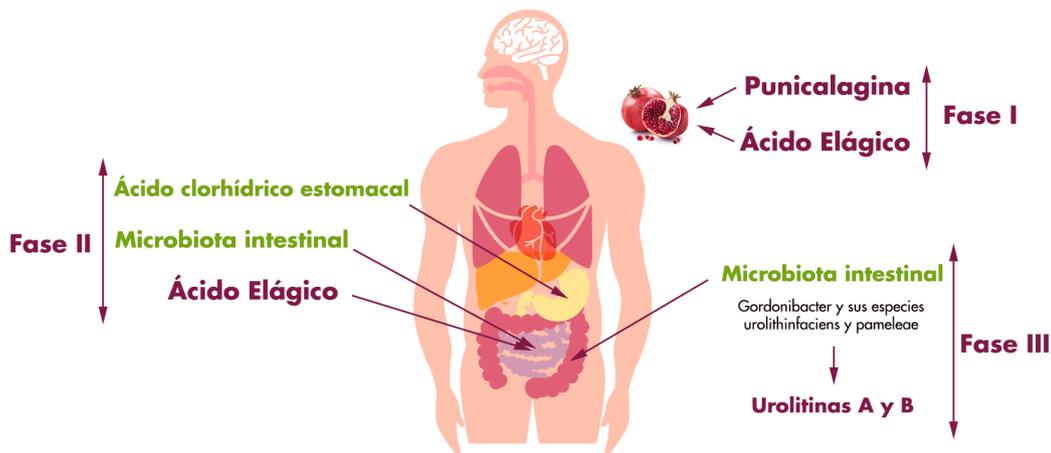


Figura 4. Formación de urolitinas

¿Todas las personas pueden formar urolitinas?

Tras la realización de un estudio in vivo con personas, se evidenció que no todas son capaces de poder formar urolitinas tras la ingesta de elagínatos (punicalaginas) y ácido eláxico, independientemente de la cantidad que se ingiriera. Como conclusión se clasificó a los sujetos en 3 fenotipos diferentes según su capacidad para poder formarlas, independientemente de su edad, sexo, IMC y estado de salud (**Figura 5**).

La diferencia estriba en el estado en que se encuentre la microbiota intestinal, pues existe una gran variabilidad entre individuos con una microbiota intestinal sana de aquellos que presenten un desequilibrio de la misma. Por tanto, dependiendo del fenotipo los efectos sobre la salud serán diferentes, pudiendo ejercer o no, su papel beneficioso.

De los 3 metabolitos que se pueden formar mediante la microbiota intestinal (**Figura 5**), la **Urolitina A** fue la más detectada en sangre y orina, permaneciendo incluso tras 4 días de la ingesta de extractos de granada en cápsulas en una sola toma (1.8 g/dosis) (Tomas-Barberan et al., 2014).

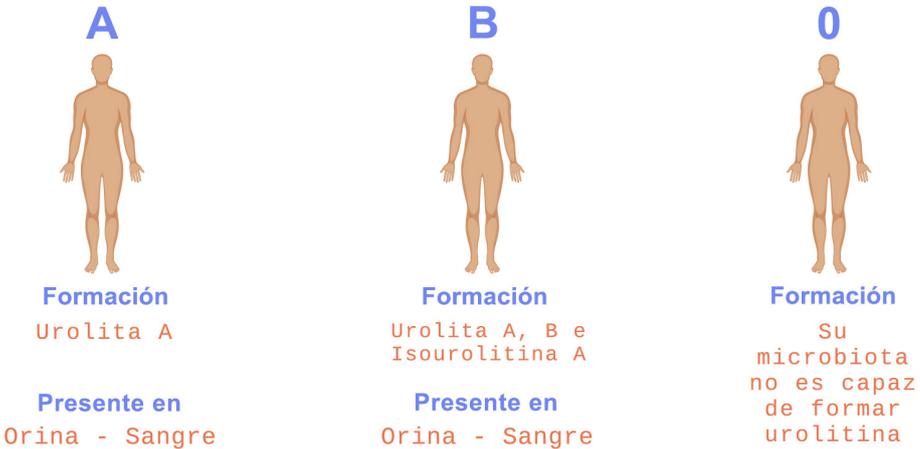


Figura 5. Formación de urolitinas según fenotipos

4.1. Efectos beneficiosos de las urolitinas

Diversos son los efectos beneficiosos de las urolitinas sobre el organismo de las personas, en concreto la Urolitina A. Dichos beneficios están relacionados con la capacidad antioxidante que contiene la granada.

I) Diabetes

II) Cáncer

III) Enfermedad metabólica y cardiovascular.

I) Recientemente un estudio in-vivo observó una relación entre la urolitina A con su capacidad para inhibir las enzimas relacionadas con el metabolismo de los carbohidratos como la lipasa y la α -glucosidasa (α -GLU), consiguiendo inactivarlas con una concentración de 0.032 mg urolitina A/mL y 0.015 mg urolitina A/mL respectivamente. Como resultado, se concluyó una contribución a una disminución de la absorción de glucosa en el tracto digestivo, conllevando a un detrimento de la **diabetes y una prevención de la obesidad** (Les et al., 2018).

II) Es bien conocido que el **cáncer de próstata** es uno de los cánceres más extendidos a nivel mundial entre los hombres. Recientemente se han realizado diferentes ensayos científicos para comprobar si mediante la utilización de urolitinas disminuiría la actividad proliferativa de este tipo de células cancerosas. En uno de estos estudios realizado in vitro con dos tipos células de cáncer de próstata (LNCaP y DU-145), se observó que a mayor concentración de urolitina A (32.26 μ M, 35.7 μ M y 45.5 μ M), mayor inhibición de la proliferación de este tipo de células (Stanisławska, et al., 2018).

III) El colesterol HDL está inversamente relacionado con la incidencia de aterosclerosis. Se ha demostrado que los polifenoles (incluidos los elagitaninos) ejercen **propiedades antiaterogénicas**. La urolitina B se forma a partir de estos compuestos por la microbiota intestinal y las urolitinas podrían estar involucradas en efectos beneficiosos contra enfermedades cardiovasculares in vitro. Recientemente, un estudio ha investigado la influencia de la urolitina B en varios parámetros involucrados en la deposición de la placa lipídica y el transporte inverso del colesterol. La conclusión fue que la urolitina B disminuye la deposición de la placa lipídica, y la urolitina B y el sulfato de urolitina B induce el transporte inverso del colesterol al influir en la expresión de proteínas clave de esta vía. La urolitina B representa la base para el desarrollo de nuevos fármacos para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis en humanos (Zhao et al., 2019).



Figura 6. La granada como prevención de diferentes enfermedades

Cabe destacar que dichas propiedades beneficiosas tienen correlación con los fenotipos mencionados anteriormente, pudiendo atribuírselas a aquellos individuos sanos que su microbiota intestinal sea capaz de formar urolitinas, sobre todo del tipo A.

En cambio, para aquella persona que no pueda crearlas no obtendrá los beneficios de dicho componente bioactivo.

5. Productos con contenido en punicalagina óptimos.

Para favorecer el desarrollo de urolitinas en nuestro organismo hay que partir de un consumo de productos con un contenido óptimo en estos polifenoles (punicalagina y ácido eláxico). Aunque se necesitan más investigaciones clínicas y dependiendo en qué tipo de fenotipo se encuentre el consumidor, se podría decir que una **ingesta adecuada de punicalagina sería 200 mg al día aproximadamente.**

Como se ha indicado en los puntos anteriores, el contenido mayoritario de estos compuestos se encuentra en la corteza, el zumo de granada a partir de arilos presenta unos contenidos bastante más bajos. Habría que consumir aproximadamente 460 mL al día para conseguir la dosis indicada de punicalagina. Por otro lado, la utilización de la piel en infusiones como la del “Te de granada” debemos advertir que tras el tratamiento térmico realizado durante la elaboración del té, los compuestos mencionados se degradan, disminuyendo su contenido.

Desde el año 2007 el Grupo de Calidad y Seguridad Alimentaria del Departamento de Tecnología Agroalimentaria de la Universidad Miguel Hernández ha realizado numerosos análisis sobre productos a base de granada tales como zumos, extractos, concentrados y complementos alimenticios, todos ellos comercializados en España y en Europa.



En la mayoría de los casos el contenido y las dosis recomendadas en ellos no aportan una cantidad adecuada o suficiente de punicalagina para que puedan ser considerados como alimentos funcionales (Cano-Lamadrid et al., 2017; Cano-Lamadrid et al., 2019). Pero como siempre hay excepciones y entre los diferentes productos y marcas se ha destacado una por el contenido de punicalagina. Se trata del **extracto de granada en polvo** que la marca **Granatum Plus** utiliza para realizar sus cápsulas de granada “**Punicalagina Plus**” y su zumo de granada concentrado “**Punicalagina 200**”. La medición hecha de punicalagina por gramo de extracto es de 308 miligramos, siendo esta medición una de las más altas encontradas.



Como **recomendación final**, y conociendo que se necesitan más estudios clínicos y que la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria autorice las declaraciones saludables mencionadas a lo largo de este documento, se ha de leer siempre la etiqueta de los productos para informarse del origen, de la lista de ingredientes, y de su composición nutricional, incluyendo la composición de determinados compuestos bioactivos como la punicalagina en caso de complementos alimenticios.

6. Diario digital sobre la granada en diferentes idiomas

Como se ha observado durante toda la recopilación de información, los estudios de granada, especialmente de punicalagina como precursor de urolitinas y por tanto de propiedades saludables, están en crecimiento en todo el mundo. Existe un **blog** en el que se van recopilando y actualizando una gran cantidad de interesantes publicaciones tomadas de revistas con un elevado rigor científico:

<https://www.zumodegranada.com>

En esta web y gracias a la **Universidad Miguel Hernández de Elche** recopilamos y traducimos artículos nuevos que van apareciendo semanalmente en internet y los publicamos en los diferentes idiomas.

En este blog se publica tanto información entendible y clara para el consumidor como también otros artículos más técnicos, adjuntando enlaces de estas investigaciones para que los expertos puedan obtener información más ampliada de estos estudios y realicen sus valoraciones.

A continuación, se muestran una serie de publicaciones recientes sobre punicalagina de la granada y urolitinas, complementando a lo que se ha explicado durante el libro:

Título: A Novel Candidate for Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Urolithin B Decreases Lipid Plaque Deposition in apoE^{-/-} Mice and Increases Early Stages of Reverse Cholesterol Transport in oxLDL Treated Macrophages Cells. **Publicado en:** Molecular Nutrition Food Research

Fecha: 2019

Un nuevo candidato para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis: la urolitina B disminuye la deposición de la placa lipídica en ratones apoE - / - y aumenta las etapas tempranas del transporte inverso del colesterol en buey - células macrófagas tratadas con LDL.

El colesterol HDL está inversamente relacionado con la incidencia de aterosclerosis. Se ha demostrado que los polifenoles, incluidos los elagitaninos ejercen propiedades antiaterogénicas. La urolitina B se forma a partir de estos compuestos por la microbiota intestinal, y las urolitinas podrían estar involucradas en efectos beneficiosos contra enfermedades cardiovasculares in vitro. Recientemente, un estudio ha investigado la influencia de la urolitina B en varios parámetros involucrados en la deposición de la placa lipídica y el transporte inverso del colesterol. La conclusión fue que la urolitina B disminuye la deposición de la placa lipídica, y la urolitina B y el sulfato de urolitina B induce el transporte inverso del colesterol al influir en la expresión de proteínas clave de esta vía. La urolitina B representa la base para el desarrollo de nuevos fármacos para la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis en humanos.

Título: Pomegranate polyphenols and urolithin A inhibit α -glucosidase, dipeptidyl peptidase-4, lipase, triglyceride accumulation and adipogenesis related genes in 3T3-L1 adipocyte-like cells.

Publicado en: Journal of Ethnopharmacology

Fecha: 2018

Los polifenoles de granada y la urolitina A inhiben la α -glucosidasa, dipeptidil peptidasa-4, lipasa, acumulación de triglicéridos y los genes relacionados con la adipogénesis en células similares a adipocitos 3T3-L1

Los polifenoles de la granada y la urolitina A, son compuestos de alta capacidad antioxidante pudiendo llegar a ejercer efectos positivos sobre aquellas personas que los ingieran y puedan transformar a urolitinas. El presente artículo versa sobre dichos componentes y sus efectos en la prevención de la diabetes y obesidad, tanto los polifenoles como la urolitinas son capaces de inhibir enzimas implicadas en la absorción de glucosa a nivel gástrico y de los triglicéridos, conllevando a impedir la aparición de enfermedades con trastornos asociados al metabolismo.



Título: The effects of urolithins on the response of prostate cancer cells to non-steroidal antiandrogen bicalutamide. **Publicado en:** Phytomedicine. **Fecha:** 2018

Los efectos de las urolitinas en la respuesta de las células de cáncer de próstata a la bicalutamida no esterooidal antiandrógeno.

Las urolitinas son compuestos bioactivos que se sintetizan a través de la microbiota intestinal y que poseen un carácter biológico anticancerígeno. En el presente ensayo científico se vislumbró que las urolitinas, sobre todo la A y B, son capaces de inhibir el crecimiento de las células de cáncer de próstata de manera in-vitro, mediante la utilización de dos células específicas de CP.

Título: Cytotoxicity of pomegranate polyphenolics in breast cancer cells in vitro and vivo: potential role of miRNA-27a and miRNA-155 in cell survival and inflammation. **Publicado en:** Medline **Fecha:** 2012.

Citotoxicidad de los polifenólicos de la granada en células de cáncer de mama in vitro e in vivo: papel potencial de miRNA-27a y miRNA-155 en la supervivencia y la inflamación celular.

El presente estudio trata acerca del papel antiinflamatorio y citotóxico de extractos de la granada, para observar si conllevara a una inhibición del crecimiento, in-vivo e in-vitro, de las células de cáncer de mama y de las células de mama normales, demostrando que sí producía dicho efecto en las primeras pero no en las últimas, además de que se producía la expresión de un represor transcripcional, ZBTB10

Título: Biological Significance of Urolithins, the Gut Microbial Ellagic Acid-Derived Metabolites: The Evidence So Far.

Publicado en: Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.

Fecha: 2013

Significancia biológica de Urolitinas, y metabolitos derivados del ácido eláxico a partir de la microbiot gastrointestinal.

Los beneficios para la salud atribuidos a la granada se han asociado con su alto contenido en polifenoles, en particular, elgitaninos. Sin embargo, la biodisponibilidad de estos compuestos es muy baja. Estas moléculas sufren un metabolismo extenso por parte de la microbiota intestinal para producir urolitinas que se absorben mucho mejor. Las urolitinas circulan en el plasma como conjugados de glucurónido y sulfato en concentraciones en el rango de 0.2 a 20 μM . Por lo tanto, es concebible que los efectos en la salud de los productos que contienen elgitaninos puedan asociarse con estas urolitinas producidas por el intestino, y por lo tanto la evaluación de los efectos biológicos de estos metabolitos es esencial. Investigaciones recientes, en su mayoría basadas en pruebas in vitro, han demostrado evidencia preliminar de los efectos antiinflamatorios, anticancerígenos, antiglicativos, antioxidantes y antimicrobianos de las urolitinas, lo que respalda su posible contribución a los efectos sobre la salud atribuidos a los alimentos ricos en granada y elgantánina. El número de estudios in vivo todavía es limitado, pero muestran efectos preventivos de las urolitinas en el intestino y la inflamación sistémica que fomentan la investigación adicional. Tanto los estudios in vivo como los mecánicos son necesarios para aclarar los efectos en la salud de estos metabolitos. Se debe prestar atención al diseñar estos estudios mecánicos para usar los metabolitos fisiológicamente relevantes (urolitinas en modelos intestinales y sus derivados conjugados en modelos sistémicos) en concentraciones que pueden alcanzarse in vivo.

Título: Urolithin A Is a Dietary Microbiota-Derived Human Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonist

Publicado en: Metabolites. **Fecha:** 2018

Urolitina A es un antagonista del hidrocarburo de la microbiota dietética

Las urolitinas (por ejemplo, UroA y B) son metabolitos derivados de la microbiota intestinal del polifenol ácido elálgico natural. Las urolitinas están asociadas con diversos beneficios para la salud, incluida la atenuación de la señalización inflamatoria, los efectos anticancerosos y la represión de la acumulación de lípidos. Los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos beneficiosos de las urolitinas siguen sin estar claros. Nuestra hipótesis es que algunos de los beneficios para la salud humana de las urolitinas están mediados por el receptor de hidrocarburos de arilo (AHR). Utilizando un sistema informador basado en células, probamos las urolitinas para determinar la capacidad de modular la actividad de la AHR. Aquí identificamos UroA como el primer antagonista de AHR selectivo humano derivado de la dieta producido por la microbiota intestinal a través del metabolismo de múltiples pasos. Además, la actividad antiinflamatoria de UroA informada previamente puede estar mediada, al menos en parte, a través de la AHR.





Título: Improvements in Metabolic Health with Consumption of Ellagic Acid and Subsequent Conversion into Urolithins: Evidence and Mechanisms.

Publicado en: Advances in Nutrition **Fecha:** 2016

Mejora de la salud metabólica por el consumo de ácido elálgico como consecuencia de la conversión a urolitinas: evidencias y mecanismos.

El ácido elálgico se ha investigado exhaustivamente debido a su acción antiproliferativa en algunos cánceres, junto con sus efectos antiinflamatorios. Actualmente, diversas evidencias científicas sugieren que la ingesta de ácido elálgico presente en la granada y otros alimentos es eficaz para atenuar la obesidad y mejorar las complicaciones metabólicas mediadas por la obesidad, como la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2, la enfermedad del hígado graso no alcohólico y la aterosclerosis. En esta revisión, se resume cómo la ingesta regula el metabolismo de los lípidos in vitro e in vivo, y delinea los mecanismos potenciales de acción en las complicaciones metabólicas mediadas por la obesidad. También analizamos como es un efector epigenético, así como un modulador del microbiota intestinal, lo que sugiere que puede ejercer un espectro más amplio de beneficios para la salud de lo que se ha demostrado hasta la fecha. Por lo tanto, esta revisión pretende sugerir los posibles beneficios metabólicos del consumo de frutas y frutos secos que contienen ácido elálgico contra las enfermedades asociadas con la obesidad.

8. Bibliografía

- **Aviram, M., & Rosenblat, M. (2012).** Pomegranate Protection against Cardiovascular Diseases. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 382763. doi:10.1155/2012/382763
- **Banerjee, N., Talcott, S., Safe, S., & Mertens-Talcott, S. U. (2012).** Cytotoxicity of pomegranate polyphenolics in breast cancer cells in vitro and vivo: potential role of miRNA-27a and miRNA-155 in cell survival and inflammation. *Breast Cancer Res Treat*, 136(1), 21-34. doi:10.1007/s10549012-2224-0
- **Barberán, F. T.** El fruto del árbol de la ciencia de la vida. 9-47.
- **Bruno, G. (2016).** Chapter 14 - Pomegranate juice and extract. In R. R. Watson & V. R. Preedy (Eds.), *Fruits, Vegetables, and Herbs* (pp. 293-312): Academic Press.
- **Cano Lamadrid, M. , Lipan, L. , Calín Sánchez, Á. , Hernández, F. and Carbonell Barrachina, Á. A. (2017),** A Comparative Study Between Labeling and Reality: The Case of Phytochemical Composition of Commercial Pomegranate Based Products. *Journal of Food Science*, 82: 1820-1826. doi:10.1111/1750-3841.13788
- **Cano Lamadrid, M. , Turkiewicz, I. P., Tkacz, K. , Sánchez Rodríguez, L. , López Lluch, D. , Wojdyło, A. , Sendra, E. & Carbonell Barrachina, A. A. (2019),** A Critical Overview of Labeling Information of Pomegranate Juice Based Drinks: Phytochemicals Content and Health Claims. *Journal of Food Science*, 84: 886-894. doi:10.1111/1750-3841.14497
- **EFSA Panel on Dietetic Products, N. a. A. N. (2010).** Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to pomegranate/pomegranate juice and maintenance of normal blood cholesterol concentrations (ID 1162, 1320, 2107, 2167), maintenance of normal erectile function (ID 1163), protection of lip. *EFSA Journal*, 8(10), 1750. doi:10.2903/j.efsa.2010.1750
- **Espin, J.C., Larrosa, M., García-Conesa, M.T., & Tomás-Barberán, F. (2013).** Biological Significance of Urolithins, the Gut Microbial Ellagic Acid-Derived Metabolites: The Evidence So Far. *EvidenceBased Complementary and Alternative Medicine*, Vol. 2013, <https://doi.org/10.1155/2013/270418>.
- **García-Villalba, R., Vissenaekens, H., Pitart, J., Romo-Vaquero, M., Espín, J.C., Grootaert, C., Selma, M.V., Raes, K., Smagghe, G., Possemiers, S., Van Camp, J., & Tomas-Barberan, F.A. (2017).** Gastrointestinal Simulation Model TWIN-SHIME Shows Differences between Human Urolithin Metabolites in Gut Microbiota Composition, Pomegranate Polyphenol Metabolism, and Transport along the Intestinal Tract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2017 65 (27), 5480-5493. DOI: 10.1021/acs.jafc.7b02049
- **González-Sarrías, A., Espín, J. C., & Tomás-Barberán, F. A. (2017).** Non-extractable polyphenols produce gut microbiota metabolites that persist in circulation and show anti-inflammatory and free radical scavenging effects. *Trends in Food Science & Technology*, 69, 281-288. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.07.010>
- **Ismail, T., Sestili, P., & Akhtar, S. (2012).** Pomegranate peel and fruit extracts: A review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(2), 397-405. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.004>
- **Les, F., Arbones-Mainar, J. M., Valero, M. S., & Lopez, V. (2018).** Pomegranate polyphenols and urolithin A inhibit alpha-glucosidase, dipeptidyl peptidase-4, lipase, triglyceride accumulation and adipogenesis related genes in 3T3-L1 adipocyte-like cells. *J Ethnopharmacol*, 220, 67-74. doi:10.1016/j.jep.2018.03.029
- **Stanisławska, I. J., Piwowski, J. P., Granica, S., & Kiss, A. K. (2018).** The effects of urolithins on the response of prostate cancer cells to non-steroidal antiandrogen bicalutamide. *Phytomedicine*, 46, 176-183. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.054>
- **Tomas-Barberan, F. A., Garcia-Villalba, R., Gonzalez-Sarrias, A., Selma, M. V., & Espin, J. C. (2014).** Ellagic acid metabolism by human gut microbiota: consistent observation of three urolithin phenotypes in intervention trials, independent of food source, age, and health status. *J Agric Food Chem*, 62(28), 6535-6538. doi:10.1021/jf5024615
- **Zhao, W., Wang, L., Haller, V., & Ritsch, A. (2019).** A Novel Candidate for Prevention and Treatment of Atherosclerosis: Urolithin B Decreases Lipid Plaque Deposition in apoEMice and Increases Early Stages of Reverse Cholesterol Transport in oxLDL Treated Macrophages Cells. *Mol. Nutr. Food Res*. 63, 1800887. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800887>



PUNICALAGINAS Y UROLITINAS
- Bioactivos con efectos beneficiosos en la salud -



UNIVERSITAS
Miguel Hernández