**Código:** PID202012046

**Título:** LIPOFENOLES EN ALIMENTOS: CONTRIBUCIÓN A LA CARGA DIETÉTICA POLIFENÓLICA Y SU BIODISPONIBILIDAD, SEGURIDAD Y BIOACTIVIDAD

**Investigador Principal:**

Maria Estrella Nuñez Delicado

José Antonio Gabaldón Hernández

**Importe concedido:** 112.530€

**Financiador:** Ministerio de Ciencia e Innovación

**Equipo investigador:**

María Josefa Yañez Gascón

Sara María Martínez Sánchez

María Teresa Mercader Ros

Carmen Lucas Abellán

**Fecha inicio:** 01-09-2021

**Fecha fin:** 31-08-2024

**Palabras claves:** Lipofenoles; Ácidos grasos poliinsaturados; Alimentos, Ciclodextrinas; Cultivos celulares; Modelo de ratón; Farmacocinética; Toxicología; Biodisponibilidad; Seguridad; Bioactividad.

**Resumen:** Los polifenoles y los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFA) son dos clases de compuestos naturales, para los que se han evidenciado beneficios para la salud en diferentes estudios epidemiológicos. Las actividades biológicas de esas dos familias de metabolitos sobre oxidación, inflamación, cáncer, enfermedades cardiovasculares y degenerativas se han descrito in vitro e in vivo. Por otro lado, los enlaces químicos entre las dos estructuras que conducen a los derivados del lipofenol n-3 (o fenolípidos), se han descrito en numerosos artículos durante la última década, y también se pueden encontrar algunos ejemplos a partir de fuentes naturales. De hecho, en los últimos años, se han descrito numerosos alimentos vegetales que contienen lipofenoles. El interés en la lipofilización de las estructuras fenólicas es diverso y depende de la finalidad: en la industria alimentaria, el desarrollo de antioxidantes lipídicos permitiría proteger la matriz lipídica de la oxidación. En el caso del resveratrol, se pueden dar combinaciones de esta molécula con ácidos linoleico, linolénico o docosahexanoico. Por todo ello, en el presente proyecto planteamos el diseño de un marco global de conocimiento de la absorción, biodisponibilidad, seguridad y bioactividad de lipofenoles de resveratrol en el contexto legislativo de la Unión Europea y de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) como parte de alimento natural rico en estos compuestos o bien su uso ya autorizado en otros países (China y USA) como ingredientes funcionales para alimentos, “novel foods” o fármacos (1,2). Concretamente, se realizará un estudio de mapeo de los alimentos más ricos en lipofenoles de resveratrol y que previamente contenían estas moléculas de estilbeno en forma libre. De esta selección previa, planteamos un estudio de digestión gastrointestinal, biodisponibilidad, bioaccesibilidad y absorción in vitro de estas moléculas aisladas o bien como parte del alimento más rico en las misma las cuales podrían llevar un sistema de metabolismo y transporte diferente al resveratrol libre pudiendo modificar el cómputo total de la biodisponibildad de este estilbeno descrito hasta la fecha, incluyendo la posible capacidad hidrolítica de las lipasas pancreáticas sobre estas moléculas de carácter lipídico. Para superar esta posible contingencia, se encapsularán posteriormente dichos lipofenoles en ciclodextrinas para conocer su biodisponibilidad en forma original y su metabolismo, así como para desvelar la forma de absorción y posible transporte a nivel sistémico el cual podría ser diferente del resveratrol libre o conjugado con glucurónidos y/o sulfatos. Por otra parte, se realizarán estudios de bioactividad de estas moléculas en forma aislada o bien utilizando el extracto del alimento vegetal más rico en estos compuestos con el objetivo de conocer sus efectos en la patología cardiovascular, centrado en el conocimiento de los efectos sobre la función endotelial y la diferenciación de adipocitos, para lo cual es esencial realizar la toxicidad celular y la viabilidad de estos nuevos compuestos mediante pruebas in vitro en células endoteliales humanas y de ratones 3T3-LI y ensayos de toxicidad subcrónica in vivo con ratones. En los ensayos de bioactividad in vitro se utilizarán dichos lipofenoles de resveratrol libres o bien como parte del extracto de alimento vegetal más rico en estos compuestos para conocer el efecto en diferenciación de adipocitos, así como en la disfunción endotelial. Además, los marcadores vasculares (proinflamatorios y antiinflamatorios de oxilipinas) y los biomarcadores de estrés oxidativo (isoprostanos y catabolitos de oxidación al DNA) se evaluarán en dichos cultivos celulares. En una segunda fase de ensayos in vivo, se realizarán la farmacocinética, biodisponibilidad y destino metabólico y acumulación en tejidos de dichos lipofenoles de resveratrol en modelo de ratón homocigótico (C57BL/6J) ampliamente utilizado en este tipo de estudios.