

Efectos benéficos de los compuestos antioxidantes de la granada (*Punica granatum L.*) en patologías asociadas con el estrés oxidante

Beneficial effects of antioxidant compounds from pomegranate (*Punica granatum L.*) in pathologies associated with oxidative stress

Claudia Cecilia Vega-García¹, Wylly Ramsés García-Niño^{2*}

Fecha de recepción: 28 de enero de 2022

Fecha de aceptación: 18 de marzo de 2022

Resumen - La granada (*Punica granatum L.*) es una fruta rica en compuestos bioactivos con diversas propiedades biológicas que ayudan a mantener un buen estado de salud. Particularmente, los compuestos polifenólicos punicalagina, el ácido elálgico, las urolitinas y el ácido gálico se encuentran entre las principales moléculas con potencial antioxidante identificadas en esta fruta; es decir, estos compuestos tienen la capacidad de prevenir las alteraciones celulares ocasionadas por el estrés oxidante y/o inducir la respuesta antioxidante del propio organismo para proteger a las células. A raíz de ello, numerosos estudios científicos han surgido en la última década, enfocados en reconocer las propiedades farmacológicas de estas moléculas, para evitar el desarrollo y la progresión de enfermedades en las que el estrés oxidante juega un papel fundamental. Los objetivos de esta revisión son: 1) señalar la importancia de los antioxidantes obtenidos de la dieta y en particular los obtenidos de la granada, 2) resaltar los efectos benéficos de los elagitanninos, el ácido elálgico, las urolitinas y el ácido gálico contra diversas patologías, y 3) reconocer que a pesar de su potencial como agentes terapéuticos, se requiere investigación adicional en humanos para promover su uso en la clínica.

Palabras claves: Elagitanninos; ácido elálgico; urolitinas; ácido gálico.

Abstract - Pomegranate (*Punica granatum L.*) is a fruit rich in bioactive compounds with various biological properties that help maintain good health. In particular, the polyphenolic compounds punicalagin, ellagic acid, urolithins and gallic acid are among the main molecules with antioxidant potential identified in this fruit; that is, these compounds have the ability to prevent cellular alterations caused by oxidative stress and/or induce the body's own antioxidant response to protect cells. As a result, numerous scientific studies have emerged in the last decade, focused on recognizing the pharmacological properties of these molecules, to prevent the development and progression of diseases in which oxidative stress plays a fundamental role. The objectives of this review are: 1) to point out the importance of antioxidants obtained from the diet and in particular those obtained from pomegranate, 2) to highlight the beneficial effects of ellagitannins, ellagic acid, urolithins and gallic acid against various pathologies, and 3) recognize that despite their potential as therapeutic agents, further research in humans is required to promote their use in the clinic.

Keywords: Ellagitannins; ellagic acid; urolithins; gallic acid.

¹ Departamento de Biología de la Reproducción. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga No. 15, Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, 14080, Ciudad de México, México. Correo electrónico: claudia.vegag@incmnsz.mx. ORCID: 0000-0002-1265-017X

² Departamento de Biomedicina Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano No. 1, Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, 14080, Ciudad de México, México. *Autor de correspondencia. Correo electrónico: ramses.garcia@cardiologia.org.mx. ORCID: 0000-0003-4865-6933

INTRODUCCIÓN

El estrés oxidante es uno de los mecanismos centrales implicados en la patogénesis y progresión de diversas enfermedades, como las cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas o el cáncer (Kowalczyk *et al.*, 2021). Esta condición resulta de un desequilibrio en el estado prooxidante/antioxidante, debido a la sobreproducción de moléculas prooxidantes y la reducción de las defensas antioxidantes (Bardaweel *et al.*, 2018; Sies, 2015). Entre las principales moléculas prooxidantes se encuentran las especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno (ERO/ERN), como son el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el radical hidroxilo (HO^{\cdot}), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el óxido nítrico (NO^{\cdot}), o el peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$) (Jones y Sies, 2015). Estas moléculas son altamente reactivas y son producidas a partir de procesos metabólicos oxidativos o en respuesta a señales intracelulares como citocinas (proteínas inmunoregulatoras secretadas como mensajeros químicos) y a estímulos externos como el ataque de patógenos; regulando una amplia variedad de procesos fisiológicos (Herb *et al.*, 2021). Cualquier desequilibrio en sus niveles dentro de la célula da como resultado la destrucción de organelos y daño severo a biomoléculas fácilmente oxidables, incluyendo a los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos (Sadiq, 2021).

Frente a estas especies oxidantes, las defensas antioxidantes juegan un papel crucial en el mantenimiento óptimo de las funciones celulares contribuyendo directa y/o indirectamente a prevenir, retardar o inhibir el daño asociado al estrés oxidante y, por lo tanto, son fundamentales para mantener una buena salud (Pisoschi y Pop, 2015). Sin embargo, los antioxidantes endógenos pueden no ser suficientes para contrarrestar los efectos tóxicos de las ERO y las ERN. Ante este escenario, en las últimas décadas numerosos estudios se han centrado en la identificación, aislamiento, caracterización y optimización de moléculas que potencien o restablezcan los sistemas antioxidantes endógenos y/o interfieran con los procesos oxidativos al reaccionar con las ERO y las ERN. Entre las fuentes más importantes de antioxidantes se encuentran las que provienen de la dieta; tal es el caso de la granada (*Punica granatum L.*), una fruta milenaria que ha ganado una inmensa relevancia a nivel mundial. Cabe destacar que su consumo se ha asociado con múltiples efectos benéficos al ser una fuente rica en fitoquímicos con potente actividad antioxidante (Wu y Tian, 2017).

ANTIOXIDANTES

Los antioxidantes endógenos son aquellas moléculas sintetizadas por el propio organismo para enfrentar y proteger a las células del daño que causan las ERO y las ERN, removiéndolas o previniendo la oxidación de una molécula blanca. Estos incluyen a los antioxidantes enzimáticos y los antioxidantes no enzimáticos (Wahlqvist, 2013). Los enzimáticos están representados por la superóxido dismutasa (SOD) que dismuta al radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), la catalasa (CAT) que convierte el H_2O_2 en oxígeno molecular (O_2) y agua (H_2O), la glutatión peroxidasa (GPx) que reduce al H_2O_2 y a los hidroperóxidos, o la glutatión *S*-transferasa (GST) que cataliza la adición del glutatión reducido (GSH) a compuestos electrofílicos (He *et al.*, 2017). Por otro lado, los antioxidantes no enzimáticos son moléculas oxidables que neutralizan a las ERO y las ERN, amortiguando sus efectos deletéreos, y los cuales comprenden al GSH, el ácido úrico, la albúmina, la bilirrubina o las ubiquinonas, entre muchos otros (Mironczuk-Chodakowska *et al.*, 2018).

En cambio, los antioxidantes exógenos son aquellos que obtenemos de nuestra dieta al comer alimentos ricos en antioxidantes y al tomar suplementos. En este grupo se encuentran los carotenoides (licopeno, luteína, zeaxantina,

α - y β -caroteno, β -criptoxantina), retinol (vitamina A), ácido ascórbico (vitamina C), α - y γ -tocoferoles (vitamina E), flavonoides, así como los oligoelementos (hierro, cobre, zinc, selenio y manganeso) que son necesarios para la actividad del sistema enzimático endógeno (Powers *et al.*, 2004). Además, algunos de los antioxidantes exógenos como el sulforafano obtenido del brócoli, el resveratrol encontrado en las uvas o el ácido elágico identificado en la granada, tienen la capacidad de regular la expresión génica induciendo la translocación del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2 (Nrf-2) desde el citosol al núcleo. Estos antioxidantes promueven la disociación de su inhibidor, la proteína 1 derivada de células eritroides tipo Kelch (Keap1), la cual provoca la ubiquitinación y posterior degradación de Nrf-2 por la vía proteosomal. Una vez en el núcleo, Nrf-2 puede unirse a los elementos de respuesta antioxidante (ARE) e inducir la transcripción de los genes que codifican enzimas antioxidantes y citoprotectoras (Kumar *et al.*, 2014). De allí que el consumo moderado de antioxidantes en la dieta contribuye a prevenir el desarrollo de enfermedades, mitigando la toxicidad de las ERO y de las ERN, restableciendo la respuesta antioxidante, conservando la funcionalidad de las células y protegiendo a órganos y sistemas.

LA GRANADA (*PUNICA GRANATUM L.*)

Punica granatum es un arbusto o árbol pequeño de hojas caducifolias que pertenece a la familia Lythraceae y cuyo fruto es la granada, una baya de cáscara dura (pericarpio) que encierra numerosas semillas, cada una rodeada por una pulpa jugosa y carnosa (arilo), unidas a un tejido esponjoso y blanco dentro de la fruta (mesocarpio) (Stover y Mercure, 2007). La granada es una fruta con un alto valor nutritivo, cuyos arilos se consumen frescos o se usan para preparar jugo; pero también se utilizan en la producción de alimentos, bebidas, suplementos dietéticos, colorantes o cosméticos (Dhumal *et al.*, 2014). Además, diferentes partes de *P. granatum* se han utilizado en la medicina tradicional, ya que esta planta posee diversos efectos terapéuticos como antioxidante, antiinflamatorio, antimicrobiano o anticancerígeno contra múltiples enfermedades y dolencias; por ejemplo, en la prevención y tratamiento de fiebre, úlceras, diarreas, hemorragias, infecciones microbianas, diabetes, anemia, osteoartritis o trastornos respiratorios (Larrosa *et al.*, 2010). Gracias a ello, el estudio del potencial farmacológico de los componentes químicos y sustancias bioactivas y antioxidantes de esta planta ha resultado de profundo interés para la comunidad científica, sobre todo en la última década (García-Niño y Zazueta, 2015; Bialek *et al.*, 2020).

El cuadro 1 presenta las principales sustancias bioactivas que han sido identificadas en la granada. Los niveles de estas sustancias en la planta dependen de varios factores, como las condiciones del suelo, el clima, la estación, el procesamiento, entre otros (Magangana *et al.*, 2020).

Cuadro 1. Composición química de la granada (Adaptado de Moga *et al.* 2021).

<i>P.granatum</i>	Composición química	
Cáscara	Antocianinas	Cianidina, delfinidina, pelargonidina, cianidina-3- <i>O</i> -glucósido, delfinidina-3- <i>O</i> -glucósido, pelargonidina-3- <i>O</i> -glucósido
	Flavonoles/Flavonoides	Catequina, epicatequina, quercetina, epigallocatequina-3-galato, rutina, kempferol, luteolina, naringerina

	Ácidos hidroxibenzoicos y ácidos hidroxicinámicos	Ácido gálico, ácido elágico, ácido cafeico, ácido clorogénico, ácido <i>p</i> -cumárico
	Elagitaninos	Punicalina, punicalaginas A y B, corilagina, casuarina, casuarinina, galagildilactona, pedunculaginas I y II, telimagrandina, granatinas A y B, punicafolina, castalagina
	Galotaninos	1,6-bis- <i>O</i> -galoil- β -D-glucosa
	Polisacáridos	Glucosa, galactosa, mannososa, arabinosa, ramnosa, β -glucanos, pectina
Semillas	Isoflavonas	Genisteina, daidzeina
	Antocianinas	Pelargonidina-3- <i>O</i> -glucósido, pelargonidina-3,5- <i>O</i> -diglucósido, cianidina-3- <i>O</i> -glucósido, cianidina-3,5- <i>O</i> -diglucósido, delphinidina-3- <i>O</i> -glucósido, delphinidina-3,5- <i>O</i> -diglucósido
	Ácidos hidroxibenzoicos	Ácido elágico, ácido 3,3'-di- <i>O</i> -metilelágico, ácido 3,3',4'-tri- <i>O</i> -metilelágico
	Elagitaninos	Punicalina, punicalaginas A y B, corilagina, eucalbanina B, eucarpanina T ₁ , enoteina B, pomegraniinas A y B
	Galotaninos	1,6-bis- <i>O</i> -galoil- β -D-glucosa
	Triterpenos	Ácido ursólico, ácido oleanólico
	Tocoferoles	γ -tocoferol
	Ligninas	Coniferil-9- <i>O</i> -[β -D-apiofuranosil(1 \rightarrow 6)- <i>O</i> - β -D-glucopiranosido, sinapil-9- <i>O</i> -[β -D-apiofuranosil(1 \rightarrow 6)- <i>O</i> - β -D-glucopiranosido
	Ácidos grasos no conjugados	Ácido linoleico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico
	Ácidos grasos conjugados	Ácido punítico, ácido 4-metil laúrico
	Esteroles y esteroides	Estigmasterol, β -sitosterol, carnesterol, daucosterol, colesterol, 17- α -estradiol, estrona, testosterona, estriol

	Ácidos orgánicos	Ácido cítrico, ácido málico, ácido ascórbico
	Fosfolípidos	Fosfatidiletanolamina, fosfatidilcolina, fosfatidilinositol
Jugo	Antocianinas	Cianidina-3-O-glucósido, cianidina-3,5-di-O-glucósido, delphinidina-3-O-glucósido, delphinidina-3,5-di-O-glucósido, pelargonidina-3-O-glucósido, pelargonidina-3,5-di-O-glucósido
	Flavonoles/Flavonoides	Catequina, epicatequina, quercetina, epigallocatequina-3-galato, rutina
	Ácidos hidroxibenzoicos y ácidos hidroxicinámicos	Ácido gálico, ácido elágico, ácido cafeico, ácido clorogénico, ácido quínico, ácido <i>p</i> -cumárico
	Elagitaninos	Punicalina, punicalaginas A y B, pedunculaginas I y II, corilagina, casuarinina, galagildilactona, castalagina, lagerstanina C, granatina A, punigluconinas 1 y 2
	Galotaninos	1-O-galoil- β -D-glucosa, 1,6-bis-O-galoil- β -D-glucosa
	Indolaminas	Triptamina, serotonina, melatonina
	Ácidos orgánicos	Ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido ascórbico
	Aminoácidos	Prolina, valina, metionina, ácido glutámico, ácido aspártico
	Polisacáridos	Glucosa, fructosa, sacarosa
	Minerals	Hierro, manganeso, magnesio, calcio, sodio, estroncio, potasio, zinc

Moga MA, Dimienescu OG, Balan A, *et al.* (2021) Pharmacological and Therapeutic Properties of *Punica granatum* Phytochemicals: Possible Roles in Breast Cancer. *Molecules* 26(4) doi:10.3390/molecules26041054

Principales antioxidantes de la granada

La granada tiene potentes antioxidantes, entre los que destacan los compuestos polifenólicos elagitaninos, el ácido elágico (2,3,7,8-tetrahidroxi-[1]benzopiranol[5,4,3-cde] [1]benzopiran-5,10-diona) y sus derivados, así como el ácido gálico. Estas moléculas se encuentran en toda la planta y se ha considerado que podrían ser sustitutos rentables de los medicamentos sintéticos (Gil *et al.*, 2000).

Los elagitaninos y los galotaninos son taninos hidrolizables que contienen restos de hexahidroxidifenóilo (HHDP) esterificados con moléculas de glucosa o galoílos y cuya respectiva hidrólisis produce ácido eláxico y ácido gálico (Figura 1).

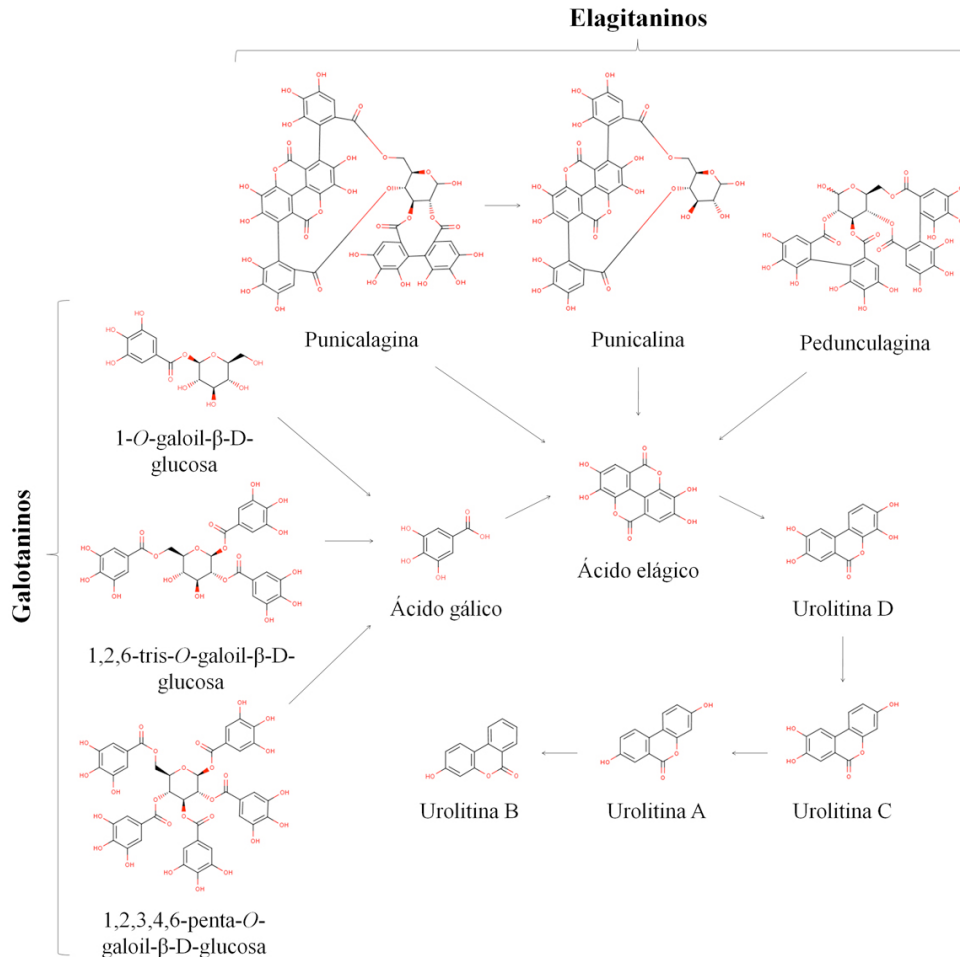


Figura 1. Estructuras moleculares de los antioxidantes elagitanos, su transformación a ácido eláxico y metabolización a urolitinas. En contraparte, los galotaninos son hidrolizados a ácido gálico, el cual al dimerizarse forma ácido alágico.

En el caso de los elagitaninos, estas moléculas son el resultado de procesos oxidativos intermoleculares que conducen a la introducción de enlaces C-C entre grupos galoílo espacialmente adyacentes de 1,2,3,4,6-penta-*O*-galoil-β-D-glucosa, dando lugar a muchos derivados diméricos y poliméricos con pesos moleculares de más de 1000 dalton (Lorenzo *et al.*, 2019; Seeram *et al.*, 2005). Por otra parte, los galotaninos son polímeros que se forman cuando el ácido gálico, un monómero de polifenol, se esterifica y se une con los grupos hidroxilo de un monosacárido como la glucosa.

Otros tipos de galotaninos se forman por la esterificación del ácido shikímico y el ácido quínico con ácido gálico, lo que da lugar a una gran diversidad estructural (Li *et al.*, 2006).

La punicalagina (2,3-hexahidroxidifenil-gallagil-d-glucosa) es uno de los elagitaninos más importantes que se encuentran en la granada, constituye hasta el 85% del peso de los taninos totales extraídos de la cáscara de la fruta y se acumula en niveles mucho más bajos en las raíces (Seeram *et al.*, 2005). Además, los isómeros de punicalagina A y B (isómeros de posición en el carbono anomérico de la glucosa) son los responsables de más del 50% del potencial antioxidante del jugo (Gil *et al.*, 2000). La punicalagina se hidroliza parcialmente a punicalina liberando un ácido hexahidroxidifénico y ambos elagitaninos pueden hidrolizarse aún más a ácido elágico en condiciones ácidas (Bate-Smith, 1962) o mediante procesos microbiológicos como la fermentación (Sepúlveda *et al.*, 2012).

Por lo tanto, el ácido elágico resulta de la escisión del éster unido en una molécula de elagitanino y su estructura molecular incluye cuatro anillos que representan el dominio lipófilo, mientras que el dominio hidrófilo comprende cuatro grupos fenólicos y dos lactonas, que forman enlaces de hidrógeno y actúan como aceptores de electrones, respectivamente (Figura 1) (Sepúlveda *et al.*, 2011). Es importante destacar que la eficacia antioxidante de los elagitaninos y el ácido elágico para inhibir a los radicales libres mediante la donación de átomos de hidrógeno aumenta con el número de grupos hidroxilo, mientras que disminuye con la presencia de fracciones de azúcar (Pfundstein *et al.*, 2010).

Asimismo, el ácido elágico ejerce un efecto protector indirecto contra el estrés oxidante mediante la regulación positiva de Nrf-2 y la regulación negativa de Keap1, modulando la inducción de las enzimas antioxidantes como SOD, CAT, GPx, GST e incrementando los niveles de GSH mediante la regulación positiva de la GSH sintetasa (Ding *et al.*, 2019; Shepherd *et al.*, 2000).

El ácido elágico en su forma libre y sus derivados metilados, glicosilados y metoxilados se encuentran naturalmente en varias partes de *P. granatum* (Cuadro 1) (Fischer *et al.*, 2011). También, el ácido elágico libre se puede formar durante la ingestión de granada por la acción del pH fisiológico y la microbiota intestinal. Sin embargo, este compuesto es pobremente absorbido y las bajas concentraciones se distribuyen sistémicamente a numerosos órganos con los niveles más altos en los riñones y el hígado (Yan *et al.*, 2014). En cambio, el ácido elágico no absorbido se acumula en el tracto gastrointestinal donde es biotransformado por la microbiota del intestino grueso en metabolitos llamados urolitinas, a través de la remoción de uno de los dos grupos de lactona y reacciones subsecuentes de descarboxilación y deshdroxilación (Figura 1). Así, las urolitinas contienen una estructura central de dibenzopiranona y son más hidrofóbicas que el ácido elágico (Espin *et al.*, 2013).

De manera importante, se ha sugerido que los posibles beneficios para la salud que brindan los elagitaninos y el ácido elágico se deben a la actividad de las urolitinas, ya que tienen una mayor tasa de absorción, una vida media plasmática (tiempo necesario para eliminar el 50% del fármaco administrado del organismo) más prolongada y alcanzan niveles micromolares en la circulación sistémica y los tejidos periféricos; potenciando los efectos antioxidantes (Cerdeira *et al.*, 2005).

EFFECTOS BENÉFICOS DE LOS ANTIOXIDANTES DE LA GRANADA

Los efectos benéficos de la granada se atribuyen principalmente a las punicalaginas, el ácido elágico, las urolitinas y el ácido gálico los cuales reducen el riesgo de varias enfermedades, incluyendo el cáncer, artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), colitis ulcerativa, diabetes, nefropatía diabética, aterosclerosis, infarto agudo de miocardio, hipertensión, Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple.

El cuadro 2 resume los efectos y mecanismos activados por estos antioxidantes en la protección ejercida contra estas enfermedades y presenta algunas otras evidencias encontradas en la literatura científica, como en la espondilitis anquilosante, enfermedad de hígado graso no alcohólico, enfermedad de Crohn, fibrosis pancreática, periodontitis, hipertensión arterial pulmonar, síndrome metabólico o la enfermedad de Huntington.

Cuadro 2. Efectos benéficos de los principales antioxidantes de la granada contra enfermedades asociadas con el estrés oxidante identificados en estudios preclínicos.

Compuesto Anti-oxidante	Animal/ Modelo	Efecto	Mecanismo	Referencia
Anti-cancerígeno				
Punicalagina	Células de cáncer cervical humanas (ME-180)	Promueve la apoptosis a través de la vía mitocondrial y mediante la inhibición de la vía de señalización de NF- κ B.	↓ NF- κ B y Bcl-2 ↑ p53, Bax y caspasa-3, -9 ↑ ROS	(Zhang <i>et al.</i> , 2020)
	Células de cáncer de pulmón (A549)	Promueve la apoptosis, incrementando la generación de ROS e inhibiendo la proliferación mediada por STAT3.	↓ Bcl-2, STAT3 ↑ Bax, citocromo-c y caspasa-3, -9	(Fang <i>et al.</i> , 2021)
	Células de osteosarcoma humano (U2OS y SaOS2)	Promueve la apoptosis e inhibe la proliferación, invasión y angiogénesis, suprimiendo la activación de NF- κ B	↓ NF- κ B, IL-6 e IL-8	(Huang <i>et al.</i> , 2020)
Ácido elágico	Ratones portadores de linfoma de Dalton	Modula la expresión de genes regulados por estrés oxidante.	↓ MDA y proteínas carboniladas ↓ c-myc y PKC α ↑ TGF- β 1	(Mishra & Vinayak, 2011, 2015)
	Células de cáncer de próstata (PC3)	Inhibe el crecimiento celular y promueve la apoptosis.	↓ Bcl-2 ↑ caspasa-3, -6, -8 y -9	(Malik <i>et al.</i> , 2011)

Ácido elágico y urolitinas A, B, 8-OMe urolitina A	Células de cáncer de vejiga humano (T24)	Inhibe la proliferación celular, activando a p38 MAPK y reduciendo el estrés oxidante.	↓ ROS y MDA ↓ MEKK1 y fosfo-c-Jun ↑ SOD ↑ caspase-3, PPAR-γ y fosfo-p38 MAPK	(Qiu <i>et al.</i> , 2013)
Anti-inflamatorio				
Punicalaginas A y B, ácido elágico y ácido gálico	M a c r ó f a g o s (RAW264.7)	Atenúa las condiciones inflamatorias inducidas por lipopolisacáridos.	↓ NO e IL-6 ↓ PGE-2 y COX-2	(BenSaad <i>et al.</i> , 2017)
Punicalagina A y B	Ratones BALB/c modelo de espondilitis anquilosante	Protege contra la espondilitis anquilosante regulando la vía NF-κB-TH17/JAK2/STAT3 y disminuyendo el estrés oxidante.	↓ TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-17A e IL-23 ↓ NF-κB, JAK2 y STAT3 ↓ ROS y MDA ↑ SOD, CAT y GPx	(Feng <i>et al.</i> , 2020)
Extracto de granada enriquecido con Punicalagina	Rata / obesidad asociada a la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD)	Inhibe la hiperlipidemia y la deposición de lípidos y protege a las células de la disfunción mitocondrial y la resistencia a la insulina, eliminando el estrés oxidante y la inflamación.	↓ 4-HNE ↑ SOD, Nrf-2 ↓ TNF-α, IL-1β, IL-4, IL-6 ↓ UCP2 ↑ ATP	(Zou <i>et al.</i> , 2014)
Ácido elágico + extractos de granada conteniendo elagitaninos	Rata / enfermedad de Crohn	Reduce el daño oxidante y la inflamación a través de la inhibición de NF-κB y de MAP cinasas.	↓ MPO, iNOs y COX-2 ↓ NF-κB, p38, JNK y ERK1/2	(Rosillo <i>et al.</i> , 2012; Rosillo <i>et al.</i> , 2011)

Ácido elágico	Ratas Wistar con fibrosis pancreática	Inhibe la activación de las células estelares pancreáticas, atenuando el estrés oxidante, la inflamación y previniendo la fibrosis.	↓ ROS y MPO ↓ colágeno y TGF- β	(Suzuki <i>et al.</i> , 2009)
	Ratas con periodontitis experimental	Promueve los procesos de reparación de los defectos periodontales reduciendo el estrés oxidante y la inflamación.	↓ MPO y 8-OHdG ↑ GSH ↓ IL-6 y TNF- α ↑ IL-10	(Ongoiz Dede <i>et al.</i> , 2021)
	Ratas Sprague-Dawley / hipertensión arterial pulmonar inducida con monocrotalina	Atenúa la hipertensión arterial pulmonar por efecto de su propiedad antioxidante que inhibe la activación del inflammasoma NLRP3.	↓ MDA ↑ SOD ↓ NLRP3, IL-1 β y caspasa-1	(Tang <i>et al.</i> , 2015)
	Ratas Sprague-Dawley con enfisema pulmonar inducido por elastasa	Disminuye la inflamación pulmonar y protege del daño cardíaco ocasionado por la hipertensión arterial pulmonar, restableciendo los niveles de antioxidantes.	↓ MDA ↑ SOD y CAT ↑ GSH ↓ IL-6 y TNF- α	(Mansouri <i>et al.</i> , 2020)
	Condrocitos humanos estimulados con IL-1 β Ratones C57BL/6 / osteoartritis inducida quirúrgicamente	Previene la progresión de la osteoartritis <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , inhibiendo la expresión de moléculas pro-inflamatorias vía supresión de NF- κ B.	↓ iNOS, COX-2, NO, TNF- α , PGE-2 e IL-6 ↓ MMP-13 y ADAMTS-5 ↑ colágeno tipo II y agregano ↓ NF- κ B	(Lin <i>et al.</i> , 2020)

	Ratones Balb/C y C57BL/6 con colitis ulcerosa inducida por DSS	Previene la inflamación intestinal.	↓ TNF- α , IFN- γ e IL-6 ↓ iNOS, COX-2, p38 MAPK, NF- κ B y STAT3	(Marin <i>et al.</i> , 2013)
	Ratones Swiss albinos con colitis ulcerosa inducida por DSS	Mitiga la colitis ulcerosa previniendo la degranulación de las células cebadas al reducir la inflamación y el estrés oxidante.	↓ MPO, O ₂ ⁻ y MDA	(Singh <i>et al.</i> , 2009)
Ácido gálico	Ratas Sprague-Dawley con enfisema inducido por elastasa	Protege contra el edema pulmonar suprimiendo la inflamación y el estrés oxidante, y modulando la vía de señalización Nrf2-HO-1-NF- κ B.	↓ MDA ↑ SOD y CAT ↑ GSH ↓ NF- κ B ↑ HO-1, and Nrf2	(Sohrabi <i>et al.</i> , 2021)
Anti-diabético				
Punicalagina	Ratón / diabetes inducida por dieta alta en grasa/STZ	Protege contra la nefropatía diabética inhibiendo la piroptosis mediada por la vía TXNIP/NLRP3.	↓ NOX4, IL-1 β , caspasa-1, GSDMD y NLRP3	(An <i>et al.</i> , 2020)
Ácido elágico	Rata / diabetes inducida por dieta alta en grasa/STZ	Mejora la función renal atenuando los procesos inflamatorios vía inhibición de NF- κ B.	↓ MDA ↑ CAT, SOD, GR y GPx ↑ GSH ↓ NF- κ B ↓ IL-1 β , IL-6, TNF- α , TGF- β y fibronectina	(Ahad <i>et al.</i> , 2014)
	Rata / diabetes inducida por STZ	Protege al cerebro y nervio ciático reduciendo el estrés oxidante.	↓ MDA y NO ↑ CAT y PON-1	(Uzar <i>et al.</i> , 2012)

	Rata / diabetes tipo 2 inducida por dieta alta en grasa y fructosa	Modula numerosos factores involucrados en la progresión de la diabetes, como el balance glucosa insulina, el perfil lipídico, la secreción de citocinas inflamatorias, el estatus redox, etc.	↓ MDA y sRAGE ↑ CAT y SOD ↑ GSH	(Amin & Arbid, 2017)
	Ratas Goto Kakizaki/ modelo no obeso y espontáneo de diabetes tipo 2	Alivia el estrés oxidante hepático y la resistencia a la insulina.	↓ $O_2^{\cdot-}$ ↓ subunidad p47phox de la NADPH oxidasa y HIF-1 α ↑ Nrf-2 y fosfo-Akt.	(Polce <i>et al.</i> , 2018)
Ácido gálico	Rata / diabetes inducida por dieta alta en grasa/STZ	Mejora la función renal atenuando los procesos inflamatorios y el estrés oxidante.	↓ p38 MAPK y NF- κ B ↓ IL-1 β , IL-6, TNF- α , TGF- β y fibronectina	(Ahad <i>et al.</i> , 2015)
Cardioprotector				
Ácido elágico	Conejos hiperlipidémicos	Previene la aterosclerosis a través de la supresión del estrés oxidante y la apoptosis.	↓ TBARS, $O_2^{\cdot-}$ y 8-OHdG ↓ caspase-8, -9 y Fas ligando	(Yu <i>et al.</i> , 2005)
	Ratones con deficiencia en la Apo-lipoproteína E	Previene la disfunción endotelial y la aterosclerosis, aumentando la respuesta antioxidante vía Nrf-2.	↑ NOS, Nrf-2 y HO-1	(Ding <i>et al.</i> , 2014)

	Ratones diabéticos	Protege al tejido cardíaco, previniendo la dislipidemia, la hipercoagulabilidad, el estrés oxidante y la inflamación.	↓ MDA y ROS ↓ TNF- α , IL-6, IL-1 β y MCP-1 ↑ GPx, CAT y SOD ↑ GSH	(Chao <i>et al.</i> , 2009)
	Rata /síndrome metabólico inducido con dieta alta en carbohidratos y grasa	Atenúa la remodelación cardiovascular y la disfunción ventricular. También, incrementa la tolerancia a la glucosa y mitiga la NAFLD.	↑ Nrf-2 y CPT1 ↓ NF- κ B	(Panchal <i>et al.</i> , 2013)
Ácido gálico	Rata / diabetes inducida por STZ	Protege del daño al miocardio asociado con la diabetes tipo 1, al prevenir la hiperlipidemia, hipertensión, bradicardia, el estrés oxidante y las alteraciones estructurales en el tejido cardíaco.	↓ contenido de colágeno y proteínas ↓ LDH y CK-MB	(Patel & Goyal, 2011)
	Ratón / falla cardíaca inducida por sobrecarga de presión	Mejora la disfunción cardíaca, reduciendo la fibrosis perivascular y la hipertrofia de los vasos sanguíneos.	↓ ANP, BNP, CTGF y SMA ↓ α -actina, colágeno I, fibronectina	(Jin <i>et al.</i> , 2018)
Anti-hipertensivo				
Punicalagina	Rata / pre-eclampsia inducida con L-NAME	Disminuye la presión arterial y el estrés oxidante. Restablece el equilibrio angiogénico e incrementa la capacidad antioxidante.	↑ VGEF ↓ VGEFR-1 ↑ NO ↓ TBARS y proteínas carboniladas ↓ CAT	(Wang <i>et al.</i> , 2018)

Ácido elágico	Ratas Sprague-Dawley / hipertensión inducida con L-NAME	Atenúa la hipertensión al reducir la expresión de la subunidad p47phox de la NADPH oxidasa, lo que previene el estrés oxidante y restaura la biodisponibilidad del NO.	↑ eNOS ↓ MDA y O ₂ ^{•-} ↓ subunidad p47phox de la NADPH oxidasa	(Berkban <i>et al.</i> , 2015)
	Rata / hipertensión inducida con L-NAME	Reduce la hipertensión mejorando la biodisponibilidad del NO y atenúa la hipertrofia en los tejidos vasculares.	↑ nitrato/nitrito ↓ ALP ↓ contenido de Ca ²⁺	(Jordao <i>et al.</i> , 2017)
Ácido gálico	Ratones C57BL/6J	Atenúa la hipertensión y la disfunción vascular inducidas por angiotensina II al inhibir la degradación de la eNOS.	↓ IL-1β, IL-6, TNF-α y MCP-1 ↓ α-SMA, colágeno I y III	(Yan <i>et al.</i> , 2020)
	Ratas espontáneamente hipertensas	Reduce la presión sanguínea y la hipertrofia cardíaca atenuando el estrés oxidante.	↓ NOX2 y GATA4 ↓ MDA	(Jin <i>et al.</i> , 2017)
Neuroprotector				
Ácido elágico	Ratas/Alzheimer inducido con AlCl ₃	Restaura la memoria episódica, incrementando la respuesta antioxidante y modulando la toxicidad de la proteína precursora amiloide y la apoptosis mediada por caspasa-3.	↓ TBARS ↑ SOD ↑ GSH ↑ capacidad antioxidante total ↑ índice de reconocimiento de objetos (NORT) (prueba cognitiva)	(Ramadan & Alkarim, 2021)

	Rata / Alzheimer inducido por STZ vía intracerebro-ventricular	Previene la demencia, disminuyendo el estrés oxidante y modulando la señalización de PI3K-eNOS.	↓ TBARS y nitritos ↓ AChE, LDH y TNF- α ↑ SOD, CAT y eNOS ↑ GSH	(Kumar & Bansal, 2018)
	Rata / enfermedad de Huntington inducida con 3-NP	Protege contra la insuficiencia cognitiva y los trastornos motores, previniendo la disfunción mitocondrial y el estrés oxidante-nitrosante en el cerebro.	↓ MDA y nitritos ↑ SDH y CAT ↑ GSH	(Sharma <i>et al.</i> , 2021)
	Rata / Alzheimer inducido con escopolamina	Impide la disfunción colinérgica y el estrés oxidante asociados con la demencia tipo Alzheimer.	↓ MDA y AChE ↑ SOD y CAT ↑ GSH	(Kaur <i>et al.</i> , 2015)
	Ratones C57BL/6J / enfermedad de Parkinson inducida con rotenona	Protege las neuronas de dopamina de la neurotoxicidad inducida por rotenona a través de la activación de la señalización de Nrf2.	↑ Nrf2, HO-1 y NQO1	(Wei <i>et al.</i> , 2020)
Ácido elágico y nanopartículas cargadas con ácido elágico	Rata / Alzheimer inducido con AlCl ₃	Protege contra la neurotoxicidad al restaurar la homeostasis redox en el cerebro.	↓ TBARS ↑ CAT ↑ GSH	(Harakeh <i>et al.</i> , 2020)
Urolitina A	Rata / enfermedad de Parkinson inducida con rotenona	Mejora los déficits de aprendizaje y memoria al propiciar la sobrevivencia neuronal y proteger contra el daño oxidante y la agregación de la α -sinucleína.	↑ CAT, GPx, SOD, GST y ALDH2 ↑ Bcl-xL	(Kujawska <i>et al.</i> , 2019)

Ácido gálico	Ratas con síndrome metabólico	Mejora la memoria de reconocimiento, disminuye el daño oxidante e inflamatorio y promueve la hipertrofia dendrítica en el hipocampo.	↓ ROS y peroxidación lipídica ↑ SOD y CAT ↓ IL-1 β y TNF- α	(Diaz <i>et al.</i> , 2020)
--------------	-------------------------------	--	--	-----------------------------

CÁNCER

El cáncer es un proceso de múltiples etapas que involucra cambios mutacionales y proliferación celular descontrolada, en la cual se ha establecido que el estrés oxidante juega un papel causal y contributivo en el inicio y la progresión del cáncer. En este escenario, las ERO dañan o modifican macromoléculas como el ADN genómico, produciendo mutaciones o afectando la expresión de los genes involucrados en la reparación del ADN, la proliferación o la respuesta antioxidante, que lleva a la transformación de una célula normal a una célula tumoral (Klaunig, 2018). Al respecto, numerosos estudios en líneas celulares cancerígenas han demostrado que la punicalagina interfiere con los circuitos de señalización que promueven el crecimiento y la invasión del cáncer, al inducir la detención del ciclo celular, apoptosis (muerte celular programada), angiogénesis (formación de vasos sanguíneos), senescencia (envejecimiento celular) y la autofagia (proceso celular que elimina componentes innecesarios o disfuncionales) (Berdowska *et al.*, 2021; Ganesan *et al.*, 2020). Asimismo, el ácido elágico y el ácido gálico inhiben el crecimiento tumoral en modelos animales (*in vivo*) y celulares (*in vitro*), induciendo la apoptosis y afectando la función de las mitocondrias de las células tumorales (Duan *et al.*, 2020). También, previenen la metástasis, es decir, atenúan la diseminación del cáncer a otra parte del cuerpo (Wang *et al.*, 2014).

Por otra parte, el efecto antiproliferativo y antimetastásico de las urolitinas ha sido bien demostrado en diversas líneas celulares tumorales, siendo la urolitina A la más estudiada (Qiu *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2015). Además, resulta interesante señalar que la administración oral del ácido elágico en pacientes con cáncer de próstata redujo la toxicidad inducida por la quimioterapia (Falsaperla *et al.*, 2005). Mientras que el ácido gálico en pacientes con cáncer colorectal reguló la muerte celular causada por la excesiva peroxidación lipídica dependiente de hierro, un proceso llamado ferroptosis (Hong *et al.*, 2021).

INFLAMACIÓN

Durante la inflamación se reclutan mastocitos y leucocitos en el sitio del daño, que conducen a un “estallido respiratorio”, un proceso en el que se producen y liberan una mayor cantidad de ERO (Reuter *et al.*, 2010). Además, las células inflamatorias producen mediadores solubles, como citocinas, quimiocinas (proteínas quimioatrayentes que estimulan la migración y activación de las células inmunes) y factores de crecimiento (proteínas de señalización que estimulan el crecimiento y diferenciación celular) (Borish y Steinke, 2003, Griffith *et al.*, 2014). De esta manera, las células inflamatorias reclutan a otras células inflamatorias y originan más ERO, exacerbando la respuesta inflamatoria local en un círculo vicioso que causa daños severos en la salud y ocasiona múltiples enfermedades crónicas, como la osteoartritis, enfermedades cardíacas, cáncer, diabetes tipo 2, enfermedad de Alzheimer y la obesidad (Reuter *et al.*, 2010).

Las punicalaginas A y B, los ácidos elágico y gálico, y las urolitinas A, B y C han demostrado ser potentes agentes antiinflamatorios, con la capacidad de inhibir la producción de citocinas pro-inflamatorias en macrófagos activados por lipopolisacáridos (BenSaad *et al.*, 2017; Piwowarski *et al.*, 2015). Además, estas moléculas detienen los procesos inflamatorios que conllevan a la progresión de la artritis reumatoide, bloqueando vías de señalización tan importantes como la de PI3K/AKT/NF- κ B que suprime la activación y migración de células que promueven la destrucción de las articulaciones (Fu *et al.*, 2019; Huang *et al.*, 2021).

Igualmente importante es el hecho de que los ácidos elágico y gálico protegen contra la inflamación pulmonar en modelos de EPOC al suprimir tanto el estrés oxidante como la respuesta inflamatoria, además de restablecer el nivel de los antioxidantes endógenos vía Nrf-2 (Mansouri *et al.*, 2020; Sohrabi *et al.*, 2021). Otro caso interesante de mencionar está relacionado con el potencial de ambos ácidos y la urolitina A para mitigar la inflamación, el desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes (desbalance redox), así como la ulceración en varios modelos de colitis ulcerativa, disminuyendo el riesgo de desarrollar cáncer colorectal (Larrosa *et al.*, 2010; Zhu *et al.*, 2019).

DIABETES MELLITUS

La hiperglucemia puede aumentar los marcadores de inflamación crónica y contribuir a una mayor generación de ERO por oxidación de la glucosa, glicación no enzimática de proteínas y la subsiguiente degradación oxidativa de las proteínas glicadas; además de incrementar la peroxidación de lípidos (Maritim *et al.*, 2003). En el caso de la diabetes tipo 1 varias citocinas inflamatorias y el estrés oxidante juegan un papel importante en la destrucción de las células β -pancreáticas. Mientras que en la diabetes tipo 2, el estrés oxidante promueve la disfunción de las células β y es uno de los principales factores responsables de la patogenia de la resistencia a la insulina, la alteración de la secreción de insulina y la utilización de glucosa, así como la producción anormal de glucosa hepática (Kaneto *et al.*, 2007).

Los efectos antidiabéticos de la punicalagina, los ácidos elágico y gálico, así como la urolitina A y B han sido ampliamente investigados en diversos modelos de estudio. En los cuales, protegen a las células β -pancreáticas de la apoptosis, al disminuir el estrés oxidante y la inflamación, atenuar la hiperglicemia y dislipidemia, así como reducir la resistencia a la insulina (Abdel-Moneim *et al.*, 2018; Ahmad *et al.*, 2022). Además, protegen a diversos órganos del daño sistémico ocasionado por la diabetes, incluyendo riñones, hígado, corazón, cerebro y testículos (Savi *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2019).

En pacientes con diabetes tipo 2, el ácido elágico aminó los efectos crónicos adversos, mejorando el índice glicémico y el perfil lipídico, reduciendo el estrés oxidante y la inflamación, así como restableciendo la respuesta antioxidante (Ghadimi *et al.*, 2021). Mientras que la intervención con ácido gálico a este tipo de pacientes previno el daño oxidante al ADN, lo cual a largo plazo reducirá la inflamación y el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y cáncer (Ferk *et al.*, 2018).

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares constituyen un grupo de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos con mecanismos fisiopatológicos heterogéneos, siendo el aumento del estrés oxidante una de las etiologías comunes.

El exceso de ERO influye negativamente en el manejo del calcio del miocardio, lo que provoca arritmia y aumenta la remodelación cardíaca al inducir la señalización hipertrófica y la apoptosis (Senoner y Dichtl, 2019). También, se ha demostrado que las ERO promueven la formación de placas ateroscleróticas (acumulación de lípidos y elementos fibrosos en las paredes arteriales que obstruye las arterias) y el endurecimiento vascular, dando como resultado el síndrome coronario agudo que se asocia comúnmente con infarto agudo de miocardio (Lorenzon Dos Santos *et al.*, 2020).

De manera interesante, la punicalagina, el ácido elálgico y las urolitinas A y B regulan procesos clave asociados con la aterosclerosis, previniendo la síntesis y deposición de colesterol, la migración de células inflamatorias y la liberación de factores pro-inflamatorios, la generación de estrés oxidante y la formación de placas de ateroma. También contrarrestan la disfunción endotelial y la apoptosis (Almowallad *et al.*, 2020; Ding *et al.*, 2014). Un estudio reciente demostró que la suplementación oral con hidroxitirosol y punicalagina ejerció efectos antiateroscleróticos en adultos sanos, al mejorar la función endotelial y reducir tanto la presión arterial, como los niveles de lipoproteínas oxidadas de baja densidad (oxLDL) circulantes (Quiros-Fernandez *et al.*, 2019).

Por otra parte, estos antioxidantes junto con el ácido gálico protegen contra el daño al miocardio ocasionado por un infarto agudo en modelos animales, al mejorar la función ventricular, reducir la susceptibilidad a arritmias ventriculares y favorecer la viabilidad de los cardiomiocitos limitando el tamaño del infarto y restaurando los sistemas antioxidantes. Ante esta patología, los antioxidantes disminuyen el estrés oxido-nitrosante, la disfunción mitocondrial y los procesos de muerte celular; además de prevenir la infiltración de células inflamatorias y la fibrosis (Wei *et al.*, 2017; Yu *et al.*, 2019).

HIPERTENSIÓN

En la hipertensión, el estrés oxidante está asociado con el incremento de la presión sanguínea, la disfunción endotelial y la remodelación vascular, como resultado de una mayor producción de prooxidantes, reducción de la síntesis de óxido nítrico (NO) e inhibición de su función como vasodilatador, así como la disminución de la biodisponibilidad de los antioxidantes (Sinha y Dabla, 2015). En contraparte, los ácidos elálgico y gálico han demostrado poseer notables efectos vasorelajantes y antihipertensivos. De tal manera que estas moléculas previenen el estrés oxidante, restauran la biodisponibilidad del NO inhibiendo la degradación de la sintasa del óxido nítrico, bloquean la hipertrofia de los tejidos vasculares y atenúan la remodelación cardíaca, la apoptosis y la fibrosis (Jin *et al.*, 2017; Jordao *et al.*, 2017).

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

El cerebro es un órgano rico en lípidos que tiene un alto consumo de oxígeno y por lo tanto es altamente susceptible al estrés oxidante, lo cual afecta negativamente las funciones normales del sistema nervioso central, favoreciendo el desarrollo de muchas enfermedades neurodegenerativas (Islam, 2017). En este contexto y cumpliendo con las expectativas, los antioxidantes elagitaninos y el ácido gálico ejercen efectos neuroprotectores a través de una multiplicidad de mecanismos moleculares y celulares; por lo que sólo se mencionarán algunos ejemplos.

En modelos experimentales de Alzheimer, la punicalagina inhibe la neuroinflamación, el estrés oxidante y la pérdida de memoria (Kim *et al.*, 2017).

El ácido elágico restaura la memoria e incrementa la respuesta antioxidante (Harakeh *et al.*, 2020; Ramadan y Alkarim, 2021). Mientras que el ácido gálico inhibe la formación de fibrillas β -amiloides tóxicas y la neurodegeneración del hipocampo, lo que mejora las funciones cognitivas (Sylla *et al.*, 2015). En condiciones de enfermedad de Parkinson, la urolitina A protege a las neuronas dopaminérgicas promoviendo la biogénesis mitocondrial; mientras que en células microgliales, estimula la mitofagia y suprime la activación del inflammasoma NLRP3 (Liu *et al.*, 2022; Qiu *et al.*, 2022). Por su parte, el ácido elágico protege al cerebro del daño oxidante, mejorando así, las funciones motoras y las respuestas electrofisiológicas (Sarkaki *et al.*, 2016). Finalmente, los ácidos elágico y gálico reducen las alteraciones neurológicas en un modelo de esclerosis múltiple, previniendo la pérdida de mielina y esfingolípidos en la corteza cerebral; así como, suprimiendo la inflamación y favoreciendo la mielinación en neuritas y cuerpos celulares de oligodendrocitos (Busto *et al.*, 2018; Siddiqui *et al.*, 2019).

CONCLUSIONES

El potencial antioxidante de la granada se debe en gran medida a la presencia de la punicalagina, los ácidos elágico y gálico, así como las urolitinas. Los cuales al ser ingeridos en la dieta pueden manipular el nivel de ERO y las ERN, regular la expresión de genes y activar o reprimir diversas vías de señalización relacionadas con el mantenimiento del equilibrio redox y la integridad de los componentes celulares. Además, numerosos estudios preclínicos han demostrado que estos compuestos poseen importantes efectos benéficos contra diversas enfermedades asociadas con el estrés oxidante, ofreciendo una alternativa prometedora para ser considerados en la terapéutica como anticancerígenos, antiinflamatorios, antiartríticos, antidiabéticos, antihipertensivos, cardioprotectores y neuroprotectores, lo que los ha llevado a ganar un creciente interés dentro de la comunidad científica, sobre todo en el caso de las urolitinas. Sin embargo, las evidencias de estos beneficios en humanos aún son limitadas y se requiere seguir analizando su impacto en estudios clínicos. Por lo tanto, el consumo de suplementos alimenticios que contengan este tipo de antioxidantes no debe sustituir en modo alguno los medicamentos prescritos por el médico tratante.

Referencias

1. Abdel-Moneim, A., El-Twab, S. M. A., Yousef, A. I., Reheim, E. S. A., & Ashour, M. B. (2018). Modulation of hyperglycemia and dyslipidemia in experimental type 2 diabetes by gallic acid and p-coumaric acid: The role of adipocytokines and PPARgamma. *Biomed Pharmacother*, 105, 1091-1097. **DOI:** 10.1016/j.biopha.2018.06.096
2. Ahad, A., Ahsan, H., Mujeeb, M., & Siddiqui, W. A. (2015). Gallic acid ameliorates renal functions by inhibiting the activation of p38 MAPK in experimentally induced type 2 diabetic rats and cultured rat proximal tubular epithelial cells. *Chem Biol Interact*, 240, 292-303. **DOI:** 10.1016/j.cbi.2015.08.026
3. Ahad, A., Ganai, A. A., Mujeeb, M., & Siddiqui, W. A. (2014). Ellagic acid, an NF-kappaB inhibitor, ameliorates renal function in experimental diabetic nephropathy. *Chem Biol Interact*, 219, 64-75. **DOI:** 10.1016/j.cbi.2014.05.011
4. Ahmad, S., Alouffi, S., Khan, S., Khan, M., Akasha, R., Ashraf, J. M., . . . Khan, M. Y. (2022). Physicochemical Characterization of In Vitro LDL Glycation and Its Inhibition by Ellagic Acid (EA): An In Vivo Approach to Inhibit Diabetes in Experimental Animals. *Biomed Res Int*, 2022, 5583298. **DOI:** 10.1155/2022/5583298

5. Almowallad, S., Huwait, E., Al-Massabi, R., Saddeek, S., Gauthaman, K., & Prola, A. (2020). Punicalagin Regulates Key Processes Associated with Atherosclerosis in THP-1 Cellular Model. *Pharmaceuticals (Basel)*, 13(11). **DOI:** 10.3390/ph13110372
6. Amin, M. M., & Arbid, M. S. (2017). Estimation of ellagic acid and/or repaglinide effects on insulin signaling, oxidative stress, and inflammatory mediators of liver, pancreas, adipose tissue, and brain in insulin resistant/type 2 diabetic rats. *Appl Physiol Nutr Metab*, 42(2), 181-192. **DOI:** 10.1139/apnm-2016-0429
7. An, X., Zhang, Y., Cao, Y., Chen, J., Qin, H., & Yang, L. (2020). Punicalagin Protects Diabetic Nephropathy by Inhibiting Pyroptosis Based on TXNIP/NLRP3 Pathway. *Nutrients*, 12(5). **DOI:** 10.3390/nu12051516
8. Bardaweel, S. K., Gul, M., Alzweiri, M., Ishaqat, A., HA, A. L., & Bashatwah, R. M. (2018). Reactive Oxygen Species: the Dual Role in Physiological and Pathological Conditions of the Human Body. *Eurasian J Med*, 50(3), 193-201. **DOI:** 10.5152/eurasianjmed.2018.17397
9. Bate-Smith, E. C. (1962). The phenolic constituents of plants and their taxonomic significance. I. Dicotyledons. *Journal of the Linnean Society of London, Botany*, 58(371), 95-173. **DOI:** 10.1111/j.1095-8339.1962.tb00890.x
10. BenSaad, L. A., Kim, K. H., Quah, C. C., Kim, W. R., & Shahimi, M. (2017). Anti-inflammatory potential of ellagic acid, gallic acid and punicalagin A&B isolated from *Punica granatum*. *BMC Complement Altern Med*, 17(1), 47. **DOI:** 10.1186/s12906-017-1555-0
11. Berdowska, I., Matusiewicz, M., & Fecka, I. (2021). Punicalagin in Cancer Prevention-Via Signaling Pathways Targeting. *Nutrients*, 13(8). **DOI:** 10.3390/nu13082733
12. Berkban, T., Boonprom, P., Bunbupha, S., Welbat, J. U., Kukongviriyapan, U., Kukongviriyapan, V., . . . Prachaney, P. (2015). Ellagic Acid Prevents L-NAME-Induced Hypertension via Restoration of eNOS and p47phox Expression in Rats. *Nutrients*, 7(7), 5265-5280. **DOI:** 10.3390/nu7075222
13. Bialek, A., Jelinska, M., Bialek, M., Lepionka, T., Czerwonka, M., & Czauderna, M. (2020). The Effect of Diet Supplementation with Pomegranate and Bitter Melon on Lipidomic Profile of Serum and Cancerous Tissues of Rats with Mammary Tumours. *Antioxidants (Basel)*, 9(3). **DOI:** 10.3390/antiox9030243
14. Borish, L. C., & Steinke, J. W. (2003). 2. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*, 111(2 Suppl), S460-475. **DOI:** 10.1067/mai.2003.108
15. Busto, R., Serna, J., Perianes-Cachero, A., Quintana-Portillo, R., Garcia-Seisdedos, D., Canfran-Duque, A., . . . Pastor, O. (2018). Ellagic acid protects from myelin-associated sphingolipid loss in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 1863(9), 958-967. **DOI:** 10.1016/j.bbalip.2018.05.009
16. Cerda, B., Tomas-Barberan, F. A., & Espin, J. C. (2005). Metabolism of antioxidant and chemopreventive ellagitannins from strawberries, raspberries, walnuts, and oak-aged wine in humans: identification of biomarkers and individual variability. *J Agric Food Chem*, 53(2), 227-235. **DOI:** 10.1021/jf049144d
17. Chao, P. C., Hsu, C. C., & Yin, M. C. (2009). Anti-inflammatory and anti-coagulatory activities of caffeic acid and ellagic acid in cardiac tissue of diabetic mice. *Nutr Metab*, 6, 33. **DOI:** 10.1186/1743-7075-6-33

18. Dhumal, S. S., Karale, A. R., Jadhav, S. B., & Kad, V. P. (2014). Recent advances and the developments in the pomegranate processing and utilization: a review. *Journal of Agriculture and Crop Science*, 1(1), 1-17.
19. Diaz, A., Munoz-Arenas, G., Caporal-Hernandez, K., Vazquez-Roque, R., Lopez-Lopez, G., Kozina, A., . . . Guevara, J. (2020). Gallic acid improves recognition memory and decreases oxidative-inflammatory damage in the rat hippocampus with metabolic syndrome. *Synapse*, 75(2), e22186. **DOI:** 10.1002/syn.22186
20. Ding, X., Jian, T., Wu, Y., Zuo, Y., Li, J., Lv, H., . . . Chen, J. (2019). Ellagic acid ameliorates oxidative stress and insulin resistance in high glucose-treated HepG2 cells via miR-223/keap1-Nrf2 pathway. *Biomed Pharmacother*, 110, 85-94. **DOI:** 10.1016/j.biopha.2018.11.018
21. Ding, Y., Zhang, B., Zhou, K., Chen, M., Wang, M., Jia, Y., . . . Wen, A. (2014). Dietary ellagic acid improves oxidant-induced endothelial dysfunction and atherosclerosis: role of Nrf2 activation. *Int J Cardiol*, 175(3), 508-514. **DOI:** 10.1016/j.ijcard.2014.06.045
22. Duan, J., Li, Y., Gao, H., Yang, D., He, X., Fang, Y., & Zhou, G. (2020). Phenolic compound ellagic acid inhibits mitochondrial respiration and tumor growth in lung cancer. *Food Funct*, 11(7), 6332-6339. **DOI:** 10.1039/d0fo01177k
23. Espin, J. C., Larrosa, M., Garcia-Conesa, M. T., & Tomas-Barberan, F. (2013). Biological significance of urolithins, the gut microbial ellagic Acid-derived metabolites: the evidence so far. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 270418. **DOI:** 10.1155/2013/270418
24. Falsaperla, M., Morgia, G., Tartarone, A., Ardito, R., & Romano, G. (2005). Support ellagic acid therapy in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC) on standard chemotherapy using vinorelbine and estramustine phosphate. *Eur Urol*, 47(4), 449-454; discussion 454-445. **DOI:** 10.1016/j.eururo.2004.12.001
25. Fang, L., Wang, H., Zhang, J., & Fang, X. (2021). Punicalagin induces ROS-mediated apoptotic cell death through inhibiting STAT3 translocation in lung cancer A549 cells. *J Biochem Mol Toxicol*, 35(6), 1-10. **DOI:** 10.1002/jbt.22771
26. Feng, X., Yang, Q., Wang, C., Tong, W., & Xu, W. (2020). Punicalagin Exerts Protective Effects against Ankylosing Spondylitis by Regulating NF-kappaB-TH17/JAK2/STAT3 Signaling and Oxidative Stress. *Biomed Res Int*, 2020, 4918239. **DOI:** 10.1155/2020/4918239
27. Ferik, F., Kundi, M., Brath, H., Szekeres, T., Al-Serori, H., Misik, M., . . . Knasmueller, S. (2018). Gallic Acid Improves Health-Associated Biochemical Parameters and Prevents Oxidative Damage of DNA in Type 2 Diabetes Patients: Results of a Placebo-Controlled Pilot Study. *Mol Nutr Food Res*, 62(4). **DOI:** 10.1002/mnfr.201700482
28. Fischer, U. A., Carle, R., & Kammerer, D. R. (2011). Identification and quantification of phenolic compounds from pomegranate (*Punica granatum L.*) peel, mesocarp, aril and differently produced juices by HPLC-DAD-ESI/MS(n). *Food Chem*, 127(2), 807-821. **DOI:** 10.1016/j.foodchem.2010.12.156
29. Fu, X., Gong, L. F., Wu, Y. F., Lin, Z., Jiang, B. J., Wu, L., & Yu, K. H. (2019). Urolithin A targets the PI3K/Akt/NF-kappaB pathways and prevents IL-1beta-induced inflammatory response in human osteoarthritis: in vitro and in vivo studies. *Food Funct*, 10(9), 6135-6146. **DOI:** 10.1039/c9fo01332f

30. Ganesan, T., Sinniah, A., Chik, Z., & Alshawsh, M. A. (2020). Punicalagin Regulates Apoptosis-Autophagy Switch via Modulation of Annexin A1 in Colorectal Cancer. *Nutrients*, 12(8). **DOI:** 10.3390/nu12082430
31. Garcia-Niño, W. R., & Zazueta, C. (2015). Ellagic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in liver protection. *Pharmacol Res*, 97, 84-103. **DOI:** 10.1016/j.phrs.2015.04.008
32. Ghadimi, M., Foroughi, F., Hashemipour, S., Rashidi Nooshabadi, M., Ahmadi, M. H., Ahadi Nezhad, B., & Khadem Haghighian, H. (2021). Randomized double-blind clinical trial examining the Ellagic acid effects on glycemic status, insulin resistance, antioxidant, and inflammatory factors in patients with type 2 diabetes. *Phytother Res*, 35(2), 1023-1032. **DOI:** 10.1002/ptr.6867
33. Gil, M. I., Tomas-Barberan, F. A., Hess-Pierce, B., Holcroft, D. M., & Kader, A. A. (2000). Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. *J Agric Food Chem*, 48(10), 4581-4589. **DOI:** 10.1021/jf000404a
34. Griffith, J. W., Sokol, C. L., & Luster, A. D. (2014). Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu Rev Immunol*, 32, 659-702. **DOI:** 10.1146/annurev-immunol-032713-120145
35. Harakeh, S., Qari, M. H., Ramadan, W. S., Al Jaouni, S. K., Al Muhayawi, M. S., Al Amri, T., . . . Mousa, S. A. (2020). Novel Nano-formulations of Ellagic Acid are Promising in Restoring Oxidative Homeostasis in Rat Brains with Alzheimer's Disease. *Curr Drug Metab*. **DOI:** 10.2174/1389200221666201216170851
36. He, L., He, T., Farrar, S., Ji, L., Liu, T., & Ma, X. (2017). Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*, 44(2), 532-553. **DOI:** 10.1159/000485089
37. Herb, M., Gluschko, A., & Schramm, M. (2021). Reactive Oxygen Species: Not Omnipresent but Important in Many Locations. *Front Cell Dev Biol*, 9, 716406. **DOI:** 10.3389/fcell.2021.716406
38. Hong, Z., Tang, P., Liu, B., Ran, C., Yuan, C., Zhang, Y., . . . Wu, H. (2021). Ferroptosis-related Genes for Overall Survival Prediction in Patients with Colorectal Cancer can be Inhibited by Gallic acid. *Int J Biol Sci*, 17(4), 942-956. **DOI:** 10.7150/ijbs.57164
39. Huang, M., Wu, K., Zeng, S., Liu, W., Cui, T., Chen, Z., . . . Ouyang, H. (2021). Punicalagin Inhibited Inflammation and Migration of Fibroblast-Like Synoviocytes Through NF-kappaB Pathway in the Experimental Study of Rheumatoid Arthritis. *J Inflamm Res*, 14, 1901-1913. **DOI:** 10.2147/JIR.S302929
40. Huang, T., Zhang, X., & Wang, H. (2020). Punicalagin inhibited proliferation, invasion and angiogenesis of osteosarcoma through suppression of NFkappaB signaling. *Mol Med Rep*, 22(3), 2386-2394. **DOI:** 10.3892/mmr.2020.11304
41. Islam, M. T. (2017). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurol Res*, 39(1), 73-82. **DOI:** 10.1080/01616412.2016.1251711
42. Jin, L., Piao, Z. H., Sun, S., Liu, B., Kim, G. R., Seok, Y. M., . . . Jeong, M. H. (2017). Gallic Acid Reduces Blood Pressure and Attenuates Oxidative Stress and Cardiac Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats. *Sci Rep*, 7(1), 15607. **DOI:** 10.1038/s41598-017-15925-1
43. Jin, L., Sun, S., Ryu, Y., Piao, Z. H., Liu, B., Choi, S. Y., . . . Jeong, M. H. (2018). Gallic acid improves cardiac

- dysfunction and fibrosis in pressure overload-induced heart failure. *Sci Rep*, 8(1), 9302. **DOI:** 10.1038/s41598-018-27599-4
44. Jones, D. P., & Sies, H. (2015). The Redox Code. *Antioxid Redox Signal*, 23(9), 734-746. **DOI:** 10.1089/ars.2015.6247
45. Jordao, J. B. R., Porto, H. K. P., Lopes, F. M., Batista, A. C., & Rocha, M. L. (2017). Protective Effects of Ellagic Acid on Cardiovascular Injuries Caused by Hypertension in Rats. *Planta Med*, 83(10), 830-836. **DOI:** 10.1055/s-0043-103281
46. Kaneto, H., Matsuoka, T. A., Katakami, N., Kawamori, D., Miyatsuka, T., Yoshiuchi, K., . . . Matsuhisa, M. (2007). Oxidative stress and the JNK pathway are involved in the development of type 1 and type 2 diabetes. *Curr Mol Med*, 7(7), 674-686. **DOI:** 10.2174/156652407782564408
47. Kaur, R., Parveen, S., Mehan, S., & Kalra, S. (2015). Neuroprotective effect of ellagic acid against chronically scopolamine induced Alzheimer's type memory and cognitive dysfunctions: Possible behavioural and biochemical evidences.
48. Kim, Y. E., Hwang, C. J., Lee, H. P., Kim, C. S., Son, D. J., Ham, Y. W., . . . Hong, J. T. (2017). Inhibitory effect of punicalagin on lipopolysaccharide-induced neuroinflammation, oxidative stress and memory impairment via inhibition of nuclear factor-kappaB. *Neuropharmacology*, 117, 21-32. **DOI:** 10.1016/j.neuropharm.2017.01.025
49. Klaunig, J. E. (2018). Oxidative Stress and Cancer. *Curr Pharm Des*, 24(40), 4771-4778. **DOI:** 10.2174/1381612825666190215121712
50. Kowalczyk, P., Sulejczak, D., Kleczkowska, P., Bukowska-Osko, I., Kucia, M., Popiel, M., . . . Kaczynska, K. (2021). Mitochondrial Oxidative Stress-A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases. *Int J Mol Sci*, 22(24). **DOI:** 10.3390/ijms222413384
51. Kujawska, M., Jourdes, M., Kurpik, M., Szulc, M., Szaefer, H., Chmielarz, P., . . . Jodynys-Liebert, J. (2019). Neuroprotective Effects of Pomegranate Juice against Parkinson's Disease and Presence of Ellagitannins-Derived Metabolite-Urolithin A-In the Brain. *Int J Mol Sci*, 21(1). **DOI:** 10.3390/ijms21010202
52. Kumar, H., Kim, I. S., More, S. V., Kim, B. W., & Choi, D. K. (2014). Natural product-derived pharmacological modulators of Nrf2/ARE pathway for chronic diseases. *Nat Prod Rep*, 31(1), 109-139. **DOI:** 10.1039/c3np70065h
53. Kumar, M., & Bansal, N. (2018). Ellagic acid prevents dementia through modulation of PI3-kinase-endothelial nitric oxide synthase signalling in streptozotocin-treated rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 391(9), 987-1001. **DOI:** 10.1007/s00210-018-1524-2
54. Larrosa, M., Gonzalez-Sarrias, A., Yanez-Gascon, M. J., Selma, M. V., Azorin-Ortuno, M., Toti, S., . . . Espin, J. C. (2010). Anti-inflammatory properties of a pomegranate extract and its metabolite urolithin-A in a colitis rat model and the effect of colon inflammation on phenolic metabolism. *J Nutr Biochem*, 21(8), 717-725. **DOI:** 10.1016/j.jnutbio.2009.04.012
55. Li, M., Kai, Y., Qiang, H., & Dongying, J. (2006). Biodegradation of gallotannins and ellagitannins. *J Basic Microbiol*, 46(1), 68-84. **DOI:** 10.1002/jobm.200510600

56. Lin, Z., Lin, C., Fu, C., Lu, H., Jin, H., Chen, Q., & Pan, J. (2020). The protective effect of Ellagic acid (EA) in osteoarthritis: An in vitro and in vivo study. *Biomed Pharmacother*, 125, 109845. **DOI:** 10.1016/j.biopha.2020.109845
57. Liu, J., Jiang, J., Qiu, J., Wang, L., Zhuo, J., Wang, B., . . . Lou, H. (2022). Urolithin A protects dopaminergic neurons in experimental models of Parkinson's disease by promoting mitochondrial biogenesis through the SIRT1/PGC-1alpha signaling pathway. *Food Funct*, 13(1), 375-385. **DOI:** 10.1039/d1fo02534a
58. Lorenzo, J. M., Munekata, P. E., Putnik, P., Kovačević, D. B., Muchenje, V., & Barba, F. J. (2019). Chapter 6 - Sources, Chemistry, and Biological Potential of Ellagitannins and Ellagic Acid Derivatives. In Atta-ur-Rahman (Ed.), *Studies in Natural Products Chemistry (Vol. 60, pp. 189-221)*. Elsevier. **DOI:** 10.1016/B978-0-444-64181-6.00006-1
59. Lorenzon Dos Santos, J., Quadros, A. S., Weschenfelder, C., Garofallo, S. B., & Marcadenti, A. (2020). Oxidative Stress Biomarkers, Nut-Related Antioxidants, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*, 12(3). **DOI:** 10.3390/nu12030682
60. Magangana, T. P., Makunga, N. P., Fawole, O. A., & Opara, U. L. (2020). Processing Factors Affecting the Phytochemical and Nutritional Properties of Pomegranate (*Punica granatum L.*) Peel Waste: A Review. *Molecules*, 25(20). **DOI:** 10.3390/molecules25204690
61. Malik, A., Afaq, S., Shahid, M., Akhtar, K., & Assiri, A. (2011). Influence of ellagic acid on prostate cancer cell proliferation: a caspase-dependent pathway. *Asian Pac J Trop Med*, 4(7), 550-555. **DOI:** 10.1016/S1995-7645(11)60144-2
62. Mansouri, Z., Dianat, M., Radan, M., & Badavi, M. (2020). Ellagic Acid Ameliorates Lung Inflammation and Heart Oxidative Stress in Elastase-Induced Emphysema Model in Rat. *Inflammation*, 43(3), 1143-1156. **DOI:** 10.1007/s10753-020-01201-4
63. Marin, M., Maria Giner, R., Rios, J. L., & Recio, M. C. (2013). Intestinal anti-inflammatory activity of ellagic acid in the acute and chronic dextrane sulfate sodium models of mice colitis. *J Ethnopharmacol*, 150(3), 925-934. **DOI:** 10.1016/j.jep.2013.09.030
64. Maritim, A. C., Sanders, R. A., & Watkins, J. B., 3rd. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*, 17(1), 24-38. **DOI:** 10.1002/jbt.10058
65. Mironczuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., & Zujko, M. E. (2018). Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Adv Med Sci*, 63(1), 68-78. **DOI:** 10.1016/j.advms.2017.05.005
66. Mishra, S., & Vinayak, M. (2011). Anti-carcinogenic action of ellagic acid mediated via modulation of oxidative stress regulated genes in Dalton lymphoma bearing mice. *Leuk Lymphoma*, 52(11), 2155-2161. **DOI:** 10.3109/10428194.2011.591014
67. Mishra, S., & Vinayak, M. (2015). Role of ellagic acid in regulation of apoptosis by modulating novel and atypical PKC in lymphoma bearing mice. *BMC Complement Altern Med*, 15, 281. **DOI:** 10.1186/s12906-015-0810-5
68. Moga, M. A., Dimienescu, O. G., Balan, A., Dima, L., Toma, S. I., Bigiu, N. F., & Blidar, A. (2021). Pharmacological and Therapeutic Properties of *Punica granatum* Phytochemicals: Possible Roles in Breast Cancer. *Molecules*,

- 26(4). **DOI:** 10.3390/molecules26041054
69. Ongoz Dede, F., Bozkurt Dogan, S., Balli, U., Durmuslar, M. C., Avci, B., Gulle, K., & Akpolat Ferah, M. (2021). The effect of ellagic acid on the repair process of periodontal defects related to experimental periodontitis in rats. *J Appl Oral Sci*, 29, e20210160. **DOI:** 10.1590/1678-7757-2021-0160
70. Panchal, S. K., Ward, L., & Brown, L. (2013). Ellagic acid attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *Eur J Nutr*, 52(2), 559-568. **DOI:** 10.1007/s00394-012-0358-9
71. Patel, S. S., & Goyal, R. K. (2011). Cardioprotective effects of gallic acid in diabetes-induced myocardial dysfunction in rats. *Pharmacognosy Res*, 3(4), 239-245. **DOI:** 10.4103/0974-8490.89743
72. Pfundstein, B., El Desouky, S. K., Hull, W. E., Haubner, R., Erben, G., & Owen, R. W. (2010). Polyphenolic compounds in the fruits of Egyptian medicinal plants (*Terminalia bellerica*, *Terminalia chebula* and *Terminalia horrida*): characterization, quantitation and determination of antioxidant capacities. *Phytochemistry*, 71(10), 1132-1148. **DOI:** 10.1016/j.phytochem.2010.03.018
73. Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*, 97, 55-74. **DOI:** 10.1016/j.ejmech.2015.04.040
74. Piwowarski, J. P., Kiss, A. K., Granica, S., & Moeslinger, T. (2015). Urolithins, gut microbiota-derived metabolites of ellagitannins, inhibit LPS-induced inflammation in RAW 264.7 murine macrophages. *Mol Nutr Food Res*, 59(11), 2168-2177. **DOI:** 10.1002/mnfr.201500264
75. Polce, S. A., Burke, C., Franca, L. M., Kramer, B., de Andrade Paes, A. M., & Carrillo-Sepulveda, M. A. (2018). Ellagic Acid Alleviates Hepatic Oxidative Stress and Insulin Resistance in Diabetic Female Rats. *Nutrients*, 10(5). **DOI:** 10.3390/nu10050531
76. Powers, S. K., DeRuisseau, K. C., Quindry, J., & Hamilton, K. L. (2004). Dietary antioxidants and exercise. *J Sports Sci*, 22(1), 81-94. **DOI:** 10.1080/0264041031000140563
77. Qiu, J., Chen, Y., Zhuo, J., Zhang, L., Liu, J., Wang, B., . . . Lou, H. (2022). Urolithin A promotes mitophagy and suppresses NLRP3 inflammasome activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglial cells and MPTP-induced Parkinson's disease model. *Neuropharmacology*, 207, 108963. **DOI:** 10.1016/j.neuropharm.2022.108963
78. Qiu, Z., Zhou, B., Jin, L., Yu, H., Liu, L., Liu, Y., . . . Zhu, F. (2013). In vitro antioxidant and antiproliferative effects of ellagic acid and its colonic metabolite, urolithins, on human bladder cancer T24 cells. *Food Chem Toxicol*, 59, 428-437. **DOI:** 10.1016/j.fct.2013.06.025
79. Quiros-Fernandez, R., Lopez-Plaza, B., Bermejo, L. M., Palma-Milla, S., & Gomez-Candela, C. (2019). Supplementation with Hydroxytyrosol and Punicalagin Improves Early Atherosclerosis Markers Involved in the Asymptomatic Phase of Atherosclerosis in the Adult Population: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Nutrients*, 11(3). **DOI:** 10.3390/nu11030640
80. Ramadan, W. S., & Alkarim, S. (2021). Ellagic Acid Modulates the Amyloid Precursor Protein Gene via Superoxide Dismutase Regulation in the Entorhinal Cortex in an Experimental Alzheimer's Model. *Cells*, 10(12). **DOI:** 10.3390/cells10123511

81. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*, 49(11), 1603-1616. **DOI:** 10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006
82. Rosillo, M. A., Sanchez-Hidalgo, M., Cardeno, A., Aparicio-Soto, M., Sanchez-Fidalgo, S., Villegas, I., & de la Lastra, C. A. (2012). Dietary supplementation of an ellagic acid-enriched pomegranate extract attenuates chronic colonic inflammation in rats. *Pharmacol Res*, 66(3), 235-242. **DOI:** 10.1016/j.phrs.2012.05.006
83. Rosillo, M. A., Sanchez-Hidalgo, M., Cardeno, A., & de la Lastra, C. A. (2011). Protective effect of ellagic acid, a natural polyphenolic compound, in a murine model of Crohn's disease. *Biochem Pharmacol*, 82(7), 737-745. **DOI:** 10.1016/j.bcp.2011.06.043
84. Sadiq, I. Z. (2021). Free radicals and oxidative stress: signaling mechanisms, redox basis for human diseases, and cell cycle regulation. *Curr Mol Med*. **DOI:** 10.2174/1566524022666211222161637
85. Sarkaki, A., Farbood, Y., Dolatshahi, M., Mansouri, S. M., & Khodadadi, A. (2016). Neuroprotective Effects of Ellagic Acid in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Acta Med Iran*, 54(8), 494-502. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27701719>
86. Savi, M., Bocchi, L., Mena, P., Dall'Asta, M., Crozier, A., Brighenti, F., ... Del Rio, D. (2017). In vivo administration of urolithin A and B prevents the occurrence of cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol*, 16(1), 80. **DOI:** 10.1186/s12933-017-0561-3
87. Seeram, N. P., Lee, R., Hardy, M., & Heber, D. (2005). Rapid large scale purification of ellagitannins from pomegranate husk, a by-product of the commercial juice industry. *Separation and Purification Technology*, 41, 49-55. **DOI:** 10.1016/j.seppur.2004.04.003
88. Senoner, T., & Dichtl, W. (2019). Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients*, 11(9). **DOI:** 10.3390/nu11092090
89. Sepúlveda, L., Aguilera-Carbó, A., Ascacio-Valdés, J. A., Rodríguez-Herrera, R., Martínez-Hernández, J. L., & Aguilar, C. N. (2012). Optimization of ellagic acid accumulation by *Aspergillus niger* GH1 in solid state culture using pomegranate shell powder as a support. *Process Biochemistry*, 47(12), 2199-2203.
90. Sepúlveda, L., Ascacio, A., Rodríguez-Herrera, R., Aguilera-Carbó, A., & Aguilar, C. N. (2011). Ellagic acid: biological properties and biotechnological development for production processes. *Afr. J. Biotechnol*, 10, 4518-4523. **DOI:** 10.5897/AJB10.2201
91. Sharma, P., Kumar, M., & Bansal, N. (2021). Ellagic acid prevents 3-nitropropionic acid induced symptoms of Huntington's disease. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 394(9), 1917-1928. **DOI:** 10.1007/s00210-021-02106-1
92. Shepherd, A. G., Manson, M. M., Ball, H. W., & McLellan, L. I. (2000). Regulation of rat glutamate-cysteine ligase (gamma-glutamylcysteine synthetase) subunits by chemopreventive agents and in aflatoxin B(1)-induced preneoplasia. *Carcinogenesis*, 21(10), 1827-1834. **DOI:** 10.1093/carcin/21.10.1827
93. Siddiqui, S., Kamal, A., Khan, F., Jamali, K. S., & Saify, Z. S. (2019). Gallic and vanillic acid suppress inflammation and promote myelination in an in vitro mouse model of neurodegeneration. *Mol Biol Rep*, 46(1), 997-1011. **DOI:** 10.1007/s11033-018-4557-1

94. Sies, H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*, 4, 180-183. **DOI:** 10.1016/j.redox.2015.01.002
95. Singh, K., Jaggi, A. S., & Singh, N. (2009). Exploring the ameliorative potential of Punica granatum in dextran sulfate sodium induced ulcerative colitis in mice. *Phytother Res*, 23(11), 1565-1574. **DOI:** 10.1002/ptr.2822
96. Sinha, N., & Dabla, P. K. (2015). Oxidative stress and antioxidants in hypertension-a current review. *Curr Hypertens Rev*, 11(2), 132-142. **DOI:** 10.2174/1573402111666150529130922
97. Sohrabi, F., Dianat, M., Badavi, M., Radan, M., & Mard, S. A. (2021). Gallic acid suppresses inflammation and oxidative stress through modulating Nrf2-HO-1-NF-kappaB signaling pathways in elastase-induced emphysema in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*, 28(40), 56822-56834. **DOI:** 10.1007/s11356-021-14513-1
98. Stover, E., & Mercure, E. W. (2007). The pomegranate: a new look at the fruit of paradise. *HortScience horts*, 42(5), 1088-1092. **DOI:** 10.21273/HORTSCI.42.5.1088
99. Suzuki, N., Masamune, A., Kikuta, K., Watanabe, T., Satoh, K., & Shimosegawa, T. (2009). Ellagic acid inhibits pancreatic fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Dig Dis Sci*, 54(4), 802-810. **DOI:** 10.1007/s10620-008-0423-7
100. Sylla, T., Pouysegue, L., Da Costa, G., Deffieux, D., Monti, J. P., & Quideau, S. (2015). Gallotannins and Tannic Acid: First Chemical Syntheses and In Vitro Inhibitory Activity on Alzheimer's Amyloid beta-Peptide Aggregation. *Angew Chem Int Ed Engl*, 54(28), 8217-8221. **DOI:** 10.1002/anie.201411606
101. Tang, B., Chen, G. X., Liang, M. Y., Yao, J. P., & Wu, Z. K. (2015). Ellagic acid prevents monocrotaline-induced pulmonary artery hypertension via inhibiting NLRP3 inflammasome activation in rats. *Int J Cardiol*, 180, 134-141. **DOI:** 10.1016/j.ijcard.2014.11.161
102. Uzar, E., Alp, H., Cevik, M. U., Firat, U., Evliyaoglu, O., Tufek, A., & Altun, Y. (2012). Ellagic acid attenuates oxidative stress on brain and sciatic nerve and improves histopathology of brain in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurol Sci*, 33(3), 567-574. **DOI:** 10.1007/s10072-011-0775-1
103. Wahlqvist, M. L. (2013). Antioxidant relevance to human health. *Asia Pac J Clin Nutr*, 22(2), 171-176. **DOI:** 10.6133/apjcn.2013.22.2.21
104. Wang, L., Li, W., Lin, M., Garcia, M., Mulholland, D., Lilly, M., & Martins-Green, M. (2014). Luteolin, ellagic acid and punicalagin are natural products that inhibit prostate cancer metastasis. *Carcinogenesis*, 35(10), 2321-2330. **DOI:** 10.1093/carcin/bgu145
105. Wang, Y., Huang, M., Yang, X., Yang, Z., Li, L., & Mei, J. (2018). Supplementing punicalagin reduces oxidative stress markers and restores angiogenic balance in a rat model of pregnancy-induced hypertension. *Korean J Physiol Pharmacol*, 22(4), 409-417. **DOI:** 10.4196/kjpp.2018.22.4.409
106. Wang, Y., Qiu, Z., Zhou, B., Liu, C., Ruan, J., Yan, Q., . . . Zhu, F. (2015). In vitro antiproliferative and antioxidant effects of urolithin A, the colonic metabolite of ellagic acid, on hepatocellular carcinomas HepG2 cells. *Toxicol In Vitro*, 29(5), 1107-1115. **DOI:** 10.1016/j.tiv.2015.04.008

107. Wei, D. Z., Lin, C., Huang, Y. Q., Wu, L. P., & Huang, M. Y. (2017). Ellagic acid promotes ventricular remodeling after acute myocardial infarction by up-regulating miR-140-3p. *Biomed Pharmacother*, 95, 983-989. **DOI:** 10.1016/j.biopha.2017.07.106
108. Wei, Y. Z., Zhu, G. F., Zheng, C. Q., Li, J. J., Sheng, S., Li, D. D., . . . Zhang, F. (2020). Ellagic acid protects dopamine neurons from rotenone-induced neurotoxicity via activation of Nrf2 signalling. *J Cell Mol Med*, 24(16), 9446-9456. **DOI:** 10.1111/jcmm.15616
109. Wu, S., & Tian, L. (2017). Diverse Phytochemicals and Bioactivities in the Ancient Fruit and Modern Functional Food Pomegranate (*Punica granatum*). *Molecules*, 22(10). **DOI:** 10.3390/molecules22101606
110. Yan, L., Yin, P., Ma, C., & Liu, Y. (2014). Method development and validation for pharmacokinetic and tissue distributions of ellagic acid using ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). *Molecules*, 19(11), 18923-18935. **DOI:** 10.3390/molecules191118923
111. Yan, X., Zhang, Q. Y., Zhang, Y. L., Han, X., Guo, S. B., & Li, H. H. (2020). Gallic Acid Attenuates Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction by Inhibiting the Degradation of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Front Pharmacol*, 11, 1121. **DOI:** 10.3389/fphar.2020.01121
112. Yu, L. M., Dong, X., Xue, X. D., Zhang, J., Li, Z., Wu, H. J., . . . Wang, H. S. (2019). Protection of the myocardium against ischemia/reperfusion injury by punicalagin through an SIRT1-NRF-2-HO-1-dependent mechanism. *Chem Biol Interact*, 306, 152-162. **DOI:** 10.1016/j.cbi.2019.05.003
113. Yu, Y. M., Chang, W. C., Wu, C. H., & Chiang, S. Y. (2005). Reduction of oxidative stress and apoptosis in hyperlipidemic rabbits by ellagic acid. *J Nutr Biochem*, 16(11), 675-681. **DOI:** 10.1016/j.jnutbio.2005.03.013
114. Zhang, L., Chinnathambi, A., Alharbi, S. A., Veeraraghavan, V. P., Mohan, S. K., & Zhang, G. (2020). Punicalagin promotes the apoptosis in human cervical cancer (ME-180) cells through mitochondrial pathway and by inhibiting the NF- κ B signaling pathway. *Saudi J Biol Sci*, 27(4), 1100-1106. **DOI:** 10.1016/j.sjbs.2020.02.015
115. Zhang, Y., Cao, Y., Chen, J., Qin, H., & Yang, L. (2019). A New Possible Mechanism by Which Punicalagin Protects against Liver Injury Induced by Type 2 Diabetes Mellitus: Upregulation of Autophagy via the Akt/FoxO3a Signaling Pathway. *J Agric Food Chem*, 67(50), 13948-13959. **DOI:** 10.1021/acs.jafc.9b05910
116. Zhu, L., Gu, P., & Shen, H. (2019). Gallic acid improved inflammation via NF- κ B pathway in TNBS-induced ulcerative colitis. *Int Immunopharmacol*, 67, 129-137. **DOI:** 10.1016/j.intimp.2018.11.049
117. Zou, X., Yan, C., Shi, Y., Cao, K., Xu, J., Wang, X., . . . Feng, Z. (2014). Mitochondrial dysfunction in obesity-associated nonalcoholic fatty liver disease: the protective effects of pomegranate with its active component punicalagin. *Antioxid Redox Signal*, 21(11), 1557-1570. **DOI:** 10.1089/ars.2013.5538