

© 2025 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.  
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).  
TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 28: 1-22, 2025.  
<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2025.721>

## Flavonoides en la dieta, perspectivas en la regulación de la inflamación intestinal

Óscar Nieto-Yáñez<sup>1</sup>, Sonia H. Navia<sup>1</sup>,  
Betsaida J. Ortiz-Sánchez<sup>2</sup> y Miriam Rodríguez-Sosa<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunidad Innata, Unidad de Investigación en Biomedicina (UBIMED), Facultad de Estudios Superiores Iztacala (FES-Iztacala), Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Av. de los Barrios # 1, Col. Los Reyes Iztacala 54090, Tlanepantla, Edo. de México, México. <sup>2</sup>Carrera de Cirujano dentista, FES-Iztacala, UNAM, Tlanepantla 54090, Estado de México, México. E-mail: \*rodriguez@unam.mx

### RESUMEN

La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica del intestino que se manifiesta con dolor abdominal, daño tisular, acortamiento del colon, pérdida de peso, diarrea y sangrado; y es un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer colorrectal. Sin embargo, cuando se reduce la inflamación del colon se aminoran los signos y síntomas de esta afección, incluso en etapas tempranas se detiene y se revierte su desarrollo. Los tratamientos antiinflamatorios naturales, sin efectos colaterales y de bajo costo, son una ventana de oportunidad en los países con economías emergentes. Los flavonoides son un grupo de polifenoles presentes en plantas y frutas, algunos de ellos son utilizados en la medicina tradicional para atenuar la inflamación del colon (colitis) y la de otros padecimientos. La acción, de los mecanismos farmacológicos de este grupo de compuestos es de amplio espectro al intervenir en la regulación de las poblaciones de la microbiota del colon, la protección contra el estrés oxidativo, la preservación de la función de la barrera epitelial, así como, las propiedades inmunomoduladoras. En esta revisión se mencionan los principales flavonoides que forman parte de la dieta. Describimos algunos de sus mecanismos reguladores de la inflamación y los contrastamos con la evasión inmunológica en el cáncer colorrectal asociado a la colitis.

**Palabras clave:** colitis ulcerativa, cáncer de colon, flavonoides, polifenoles, medicina tradicional.

### Dietary flavonoids, perspectives on the regulation of intestinal inflammation

### ABSTRACT

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease that manifests with abdominal pain, tissue damage, colon shortening, weight loss, diarrhea, and bleeding; and it is a risk factor for the development of colorectal cancer. However, reducing colon inflammation lessens the signs and symptoms of this condition, and even in its early stages, its development is halted and reversed. Natural, low-cost, and side-effect-free anti-inflammatory treatments represent a window of opportunity in countries with emerging economies. Flavonoids are a group of polyphenols present in plants and fruits, some of which are used in traditional medicine to reduce colon inflammation (colitis) and other conditions. The pharmacological mechanisms of this group of compounds are broad-spectrum, intervening in the regulation of colonic microbiota populations, protection against oxidative stress, preservation of epithelial barrier function, as well as immunomodulatory properties. This review mentions the main flavonoids that are part of the diet. We describe some of their inflammation-regulating mechanisms and contrast them with immune evasion in colitis-associated colorectal cancer.

**Keywords:** ulcerative colitis, colon cancer, flavonoids, polyphenols, traditional medicine.

**INTRODUCCIÓN**

**U**na dieta balanceada rica en frutas y vegetales es la que provee al organismo de fibra, vitaminas, elementos esenciales (Egert & Rimbach, 2011) y nutrientes importantes, además de compuestos secundarios con propiedades benéficas para la salud como los flavonoides que también se encuentran en: frutas, verduras, hierbas, especias, legumbres, frutos secos, hongos e incluso derivados vegetales como el té, el vino y la miel (Marzocchella *et al.*, 2011), (Figura 1).

Los flavonoides son compuestos químicos que las plantas utilizan para la pigmentación, protegerse contra la luz ultravioleta, y como defensa contra diversos patógenos. Su estructura química básica conocida como ion flavilio es conocida por un anillo aromático A y un anillo heterocíclico aromático C, conectados por un enlace carbono-carbono y por un anillo aromático B (Weng & Yen, 2012) y que acorde

a cómo se unan los grupos hidroxilo a los anillos A, B y C, se clasifican en:

- 1) Flavonas, con una 4H-cromen-4-ona, un fenilo en la posición 2 y la mayoría de ellos con 7-O-glucósidos.
- 2) Isoflavonas, constituidas por un isómero de flavonas, una cadena principal de 3-fenilcromen-4-ona, y un derivado de fenilo en la posición 4.
- 3) Flavonoles, con sustituciones específicas en los anillos A y B, y en las posiciones 5 y 7 del anillo A con grupos hidroxilo conectados a una cadena de tres carbonos.
- 4) Flavan-3-oles, son monómeros con un grupo hidroxilo unido a la posición 3 del anillo C y la falta de un doble enlace entre las posiciones 2 y 3.
- 5) Flavanonas, su estructura tiene un anillo C saturado, particularmente en el doble enlace entre las posiciones C2 y C3.
- 6) Antocianinas, glucósidos de derivados polihidroxi y polimetoxi como sustituyentes en la estructura del flavilio (Shen, Wang, Gan, Liu, Wang & Jin, 2022), (Figura 1).

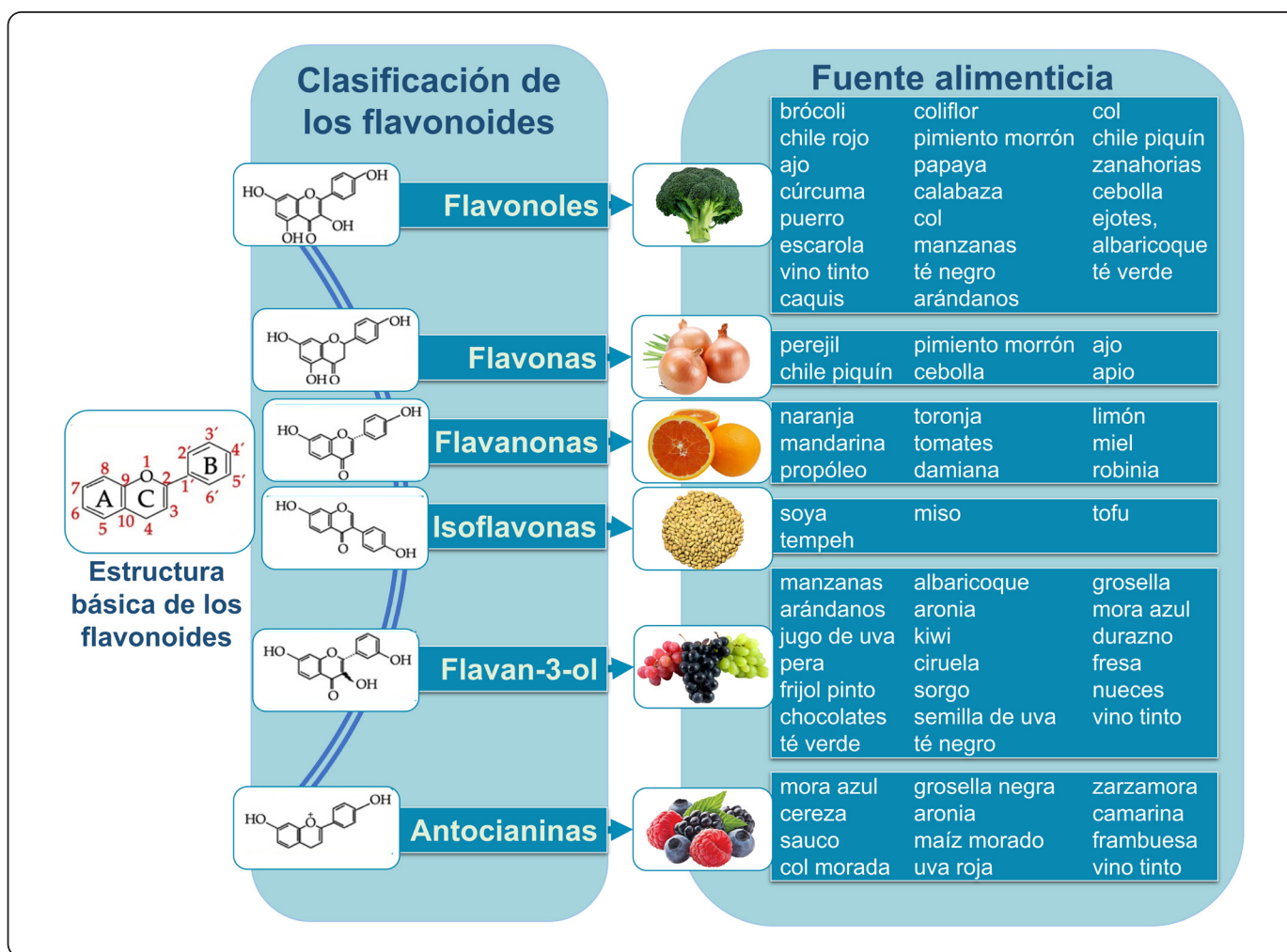


Figura 1. Estructura química, clasificación y principales fuentes de flavonoides en la dieta. Figura de Creatividad personal con el apoyo de PowerPoint, Microsoft Office 2021.

Las propiedades biológicas de los flavonoides están estrechamente relacionadas con su estructura química y el grado de polimerización que condicionan su biodisponibilidad, absorción intestinal y metabolismo en el tracto gastrointestinal.

Los flavonoides metabolizados se transforman en aglicona absorbida por el intestino delgado como nutriente. Por lo contrario, los que no se metabolizan por ser resistentes a la acción de las enzimas digestivas hidrolíticas, no se absorben en el intestino delgado y llegan al colon donde interactúan directamente con las células intestinales para controlar a los procesos metabólicos e inflamatorios. En consecuencia, los flavonoides y sus metabolitos aromáticos que derivan de la interacción con la microbiota del colon, tienen efectos en el microambiente intestinal, lo que lleva a modificar la fisiología y la bioquímica del intestino, principalmente en situaciones como la inflamación exacerbada (Gil-Cardoso, Ginés, Pinet, Ardévol, Blay & Terra, 2016).

Entre los efectos benéficos de los flavonoides sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias son de utilidad para diversos tratamientos de enfermedades asociadas con la inflamación, como el cáncer, la diabetes, la obesidad y la colitis, entre otras (Xue *et al.*, 2023). El objetivo de esta revisión es documentar el papel de los flavonoides en la regulación de la inflamación intestinal, su implicación en el desarrollo de la colitis y el cáncer de colon. Se discuten los mecanismos mediante los cuales los flavonoides actúan en la prevención de la colitis y en la aparición temprana del cáncer de colon, pero con un efecto adverso si se usan en las etapas avanzadas de este último.

### COLITIS

La enfermedad inflamatoria del intestino es un padecimiento crónico con graves repercusiones en la salud humana que, incluye dos afecciones principales descritas: la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CU). La EC afecta cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque en general se localiza en el intestino delgado y/o el colon. Además, es transmural con una gran cantidad de células inflamatorias presentes en la mucosa, submucosa y la capa muscular propia a cargo de la motilidad digestiva. (Veza, Rodríguez-Nogales, Algieri, Utrilla, Rodríguez-Cabezas & Galvez, 2016). Por otra parte, la CU se presenta con inflamación no transmural, se limita al intestino grueso y al recto. Sus síntomas son diarrea, dolor abdominal, fiebre, obstrucción intestinal además de excreción de sangre o moco, o ambas (Gros & Kaplan, 2023). La consecuencia es una pobre calidad de vida, y el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal asociado a colitis (CAC), (Shah & Itzkowitz, 2022).

### FLAVONOIDES CONTRA LOS SIGNOS CLÍNICOS DE LA COLITIS

La inflamación agravada e incontrolada del intestino grueso y del recto en pacientes con CU, activa la infiltración de células inmunes proinflamatorias asociadas a lesiones severas en el

tejido; que incluye edema, pérdida de células calciformes, fibrosis, erosiones y úlceras (Fantini & Guadagni, 2021).

En años recientes el estudio de modelos *in vivo* e *in vitro* de CU han demostrado que varios tipos de flavonoides tienen actividad biológica que reduce los signos clínicos de esta enfermedad. El modelo *in vivo* utiliza murinos inducidos químicamente para desarrollar la CU con dextrano sulfato de sodio (DSS), ácido acético o ácido trinitrobenzenoico sulfónico (TNBS), (Veza *et al.*, 2016). El modelo *in vitro* utiliza la línea celular de adenocarcinoma (Caco-2) derivada de las células humanas de cáncer de colon y del recto (Iftikhar, Iftikhar, Zhang, Gong & Wang, 2020).

El uso de estos modelos ha demostrado que los flavonoides son eficaces en dosis que van desde los 10 a los 200 mg/kg de peso para disminuir la inflamación aguda y crónica del colon y del recto (Veza *et al.*, 2016). La reducción de la inflamación disminuye los síntomas y signos clínicos de la enfermedad, a través de diferentes mecanismos que incluyen: **a)** protección contra el estrés oxidativo, **b)** expresión de las proteínas de la estructura de las uniones estrechas de la barrera epitelial del intestino y **c)** control sobre la regulación negativa de las citocinas y las quimiocinas proinflamatorias.

*Protección contra el estrés oxidativo.* Las especies reactivas de oxígeno se han reconocido como inductoras del desarrollo de la CU (Rezaie, Parker & Abdollahi, 2007). El óxido nítrico (NO) es un radical libre en estado gaseoso, cuya función se divide en dos categorías: **i)** como un mensajero intercelular que regula el tono muscular, activa las plaquetas, y es un neurotransmisor en el sistema nervioso central. **ii)** como molécula citotóxica sintetizada en grandes cantidades por los macrófagos (Mφ) activados e implicado en la eliminación de bacterias, virus, protozoos, y presente en altas concentraciones en el microambiente de las células cancerosas. El NO es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina y del oxígeno molecular en una reacción catalizada por el óxido nítrico sintetasa (NOS). Se han descrito dos tipos de NOS: **i)** la forma calcio-dependiente, que está presente de manera constitutiva en una gran variedad de tejidos y produce concentraciones fisiológicas de NO, y **ii)** la forma calcio-independiente (iNOS). Esta última es inducible por diversos estímulos inmunológicos, como el interferón (IFN)γ, el factor de necrosis tumoral (TNF)α, el factor inhibidor de la migración (MIF), y el lipopolisacárido bacteriano (LPS), en diversos tipos celulares, como Mφ, hepatocitos, neutrófilos y células endoteliales. Si bien, la producción de NO se lleva a cabo con el objeto de combatir agentes infecciosos y probablemente tumores, una excesiva producción de NO causa un daño grave a los tejidos (Pavlick *et al.*, 2002).

Los flavonoides como la cardamonina, la naringenina, la quercetina, el EGCG, la daidzeína y el kaempferol inhiben la

expresión de iNOS y captan radicales peroxinitrito (Tabla I). Adicionalmente, los flavonoides como la genisteína, la cardamonina, la crisina, el EGCG, la naringenina y la rutina reducen el estrés oxidativo al inhibir la actividad de la

mieloperoxidasa (MPO) involucrada en la producción de superóxido y ácido hipocloroso, presente en los gránulos de los neutrófilos (Achitei, Ciobica, Balan, Gologan, Stanciu & Stefanescu, 2013).

**Tabla I. Flavonoides con actividades antiinflamatorias *in vivo* e *in vitro*.**

Flavonoide	Modelo de colitis	Actividad antiinflamatoria	Referencias
<b>Flavonas</b>			
<b>Acacetina</b>	Células RAW264.7	Disminuye la producción de NO, COX-2 e iNOS.	(Ren <i>et al.</i> , 2020)
	Ratones con DSS	Disminuye la diarrea, el acortamiento del colon, el daño histológico, la pérdida de peso corporal y la infiltración de Mφ, los niveles de iNOS, COX-2, TNF-α, IL-1β e IL-6.	
<b>Tangeretina</b>	Células dendríticas	Suprime la expresión de IL-23, IL-12 y TNF-α; inhibe la vía NF-κB (p65).	(Eun, Woo & Kim, 2017)
	Ratones con TNBS	Inhibe la actividad de MPO, las vías MAPK y NF-κB. Aumenta ZO-1, claudina-1 y ocludina, Tregs, IL-10 y Foxp3. Suprime la diferenciación de Th17 y Th1, y la expresión de TNF-α, IL-12, IL-17, IFN-γ, RORγt.	
	Ratones con DSS	Reduce el daño en el colon. Disminuye IL-6, IL-1β y TNF-α; mejora la expresión de ZO-1 y claudina-1.	(Chen <i>et al.</i> , 2023)
		Reduce el índice de actividad de la enfermedad (IAE) y citocinas proinflamatorias. Incrementa la expresión de ZO-1 y claudina-1. Favorece los niveles de bacterias benéficas y disminuye las bacterias dañinas. Promueve la producción de ácidos grasos de cadena corta.	(Chen <i>et al.</i> , 2021)
<b>Apigenina</b>	Ratones con DSS	Reduce las afectaciones de la CU, los niveles séricos de MMP-3 y los niveles de IL-18 e IL-1β. Disminuye la expresión de COX-2 e iNOS, TNF-α e IL-1β.	(Marquez-Flores, Villegas, Cardeno, Rosillo & Alarcon-de-la-Lastra, 2016)
		Reduce el acortamiento del colon, la pérdida de peso corporal, la puntuación histológica y los niveles de IL-1β; regula la vía de señalización NLRP6.	(Radulovic <i>et al.</i> , 2018)
		Disminuye el IAE, el daño en la barrera epitelial del colon y la actividad de MPO, iNOS, IL-6 e IL-1β. Incrementa la producción de moco, la expresión de ocludina y ZO-1. Regula la composición de microbiota.	(Wang <i>et al.</i> , 2023)
		Disminuye el acortamiento del colon, pérdida de peso, diarrea, IL-6 y IL-1β. Regula a la microbiota.	(Magadan-Corpas <i>et al.</i> , 2024)
		Disminuye el acortamiento de colon, inhibe ERK, JNK, y p38, COX-2 e iNOS. Mejora la histopatología del colon, y la expresión de ZO-1, ocludina, claudina-1, y claudina-3. Modula a la microbiota.	(Hu <i>et al.</i> , 2023)
	Células Caco-2	Protege la barrera epitelial del colon al promover la autofagia y evita el efecto inhibitorio de los exosomas.	(Fu, Liu, Zhu, Zhu & Chen, 2023)
		Incrementa la resistencia eléctrica transepitelial como dosis dependiente.	(Li & Weigmann, 2023)
	Ratones con oxazolona	Reduce la severidad de CU, MPO, IL-1β, IL-6, TNF-α. Aumenta la expresión de IL-10.	

Tabla I. Flavonoides con actividades antiinflamatorias *in vivo* e *in vitro* (continuación).

Flavonoide	Modelo de colitis	Actividad antiinflamatoria	Referencias	
Luteolina	Co-cultivo de células RAW264.7 y células Caco-2	Inhibe la expresión de IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-6, e IL-1 $\beta$ .	(Nishitani <i>et al.</i> , 2013)	
	Ratas/DSS	Reduce IL-23, IL-17 y la activación de NF- $\kappa$ B; aumenta los niveles de PPAR- $\gamma$ .	(Li, Zhao, Du, Wang, Yang & Cai, 2021)	
	Células Caco-2	Aumenta SHP-1, ZO-1, claudina-1 y ocludina; disminuye claudina-2 y la fosforilación de STAT3.		
	Ratones con DSS		Reduce el IAE, el tamaño de las lesiones, el daño tisular, claudina-2 y STAT3. Incrementa ZO-1, ocludina, claudina-1 y SHP-1.	(Nishitani <i>et al.</i> , 2013)
			Mejora la puntuación histológica y el acortamiento del colon. Suprime la infiltración de M $\phi$ y células TCD4 <sup>+</sup> productoras de IFN- $\gamma$ . Disminuye COX-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e IL-6.	
			Disminuye la pérdida de peso corporal, el acortamiento del colon, MDA, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e IL-6, y la vía HMGB1-TLR-NF- $\kappa$ B. Aumenta los niveles de SOD.	(Zuo, Yue, Wang, Li & Yan, 2021)
			Mitiga el daño histológico del colon. Reduce IL-6, TNF- $\alpha$ e iNOS. Aumenta las actividades de CAT y SOD, los niveles de Nrf2 y NQO1 y HO-1.	(Li, Shen & Luo, 2016)
			Disminuye el IAE, la expresión de p-p38 y p-JNK1/2, STAT3 y p-Akt. Aumenta p-ERK1/2.	(Vukelic, Detel, Baticic, Potocnjak & Domitrovic, 2020)
			Regula a la microbiota. Reduce ICAM-1, MCP-1, iNOS, COX-2, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8. Reduce la vía NF- $\kappa$ B, MPO y PCK. Aumenta la ocludina, claudina-3 y claudina 1.	(Franza, Carusi, Nucera & Pandolfi, 2021)
Ratas con DSS	Reduce el daño al colon, NF- $\kappa$ B, IL-17 e IL-23. Incrementa PPAR- $\gamma$ . Regula la diversidad de la microbiota.	(Li <i>et al.</i> , 2021)		
Células RAW264.7	Reduce la expresión de M $\phi$ M1, y la actividad de STAT3. Aumenta la de STAT6.	(Wang <i>et al.</i> , 2020)		
Linarina	Ratones C57BL6 con DSS	Inhibe el daño histopatológico, la MPO, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ y IL-1 $\beta$ . Mejora la mucosa y la función de la barrera epitelial. Incrementa IL-10. Regula a la microbiota.	(Jin <i>et al.</i> , 2022)	
Baicaleína	Ratones BALBc con DSS	Reduce la actividad de la enfermedad y el infiltrado de células CD11b <sup>+</sup> . Inhibe NOD2, SPHK1, S1PR1 y STAT3.	(Yao, Liu, Chen, Liang, Li & Wang, 2020)	
	Ratones con DSS y células MNK3 y Caco-2	Restaura las uniones estrechas vía AhR/IL-22. Promueve la expresión de ZO-1 y la ocludina.	(Li <i>et al.</i> , 2022)	
Baicalina	M $\phi$ peritoneales de ratón	Disminuye la polarización a M1, IRF5, IL-23 y TNF- $\alpha$ . Aumenta IRF4, Arg-1 e IL-10.	(Zhu <i>et al.</i> , 2016)	
	Ratones con DSS	Reduce la CU, NO, MDA, IL-6, IL-1 $\beta$ y TNF- $\alpha$ . Inhibe la vía NF- $\kappa$ B (p65) e IL-33. Aumenta I $\kappa$ B- $\alpha$ .	(Zhang <i>et al.</i> , 2017)	
			Disminuye los índices de la enfermedad, número de células CD11b <sup>+</sup> , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y ROR $\gamma$ t. Suprime STAT3, SPHK1, NOD2 y S1PR1.	(Yao <i>et al.</i> , 2020)



Tabla I. Flavonoides con actividades antiinflamatorias *in vivo* e *in vitro* (continuación).

Flavonoide	Modelo de colitis	Actividad antiinflamatoria	Referencias
Baicalina	Ratas con TNBS	Disminuye M $\phi$ , MIF, MCP-1 y MIP-3 $\alpha$ .	(Dai, Zou, Feng, Liu & Zheng, 2012)
		Disminuye el IAE, el daño de la mucosa, MDA y ROS. Aumenta la relación Th17/Tregs, MUC2, ocludina, ZO-1, SOD y GSH.	(Zhu, Xu, Zhao, Shen, Shen & Zhan, 2020)
		Disminuye el IAE, el acortamiento del colon, la pérdida de peso, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-6 e IL-17, la actividad de MPO y ROR $\gamma$ t. Aumenta Tregs, IL-10 y TGF- $\beta$ .	(Zou <i>et al.</i> , 2015)
		Aumenta la actividad de GSH-Px, CAT y SOD; reduce TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , PGE2, MPO, MDA, cyt-c, caspasa9 escindida, caspasa3 escindida, NF- $\kappa$ $\beta$ (p-65), p-I $\kappa$ B $\alpha$ /I $\kappa$ B $\alpha$ y p-IKK $\beta$ /IKK $\beta$ .	(Shen, <i>et al.</i> , 2019)
		Disminuye IL-6, TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ ; TLR4 de la mucosa, p-NF- $\kappa$ B (p65) y p-I $\kappa$ B.	(Cui, Feng, Zhang & Jia, 2014)
		Disminuye IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ e IL-6. Suprime la vía PI3K/AKT. Eleva IL-10 y la expresión de ZO-1.	(Zhu, <i>et al.</i> , 2020)
	Inhibe la expresión de MIF, las citocinas MCP, CCL2 y MIP-3 $\alpha$ y la cantidad de M $\phi$ .	(Dai <i>et al.</i> , 2012)	
Células HT-29	Suprime IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ; reduce la apoptosis al inhibir la vía de PI3K/AKT. Estimula la expresión de IL-10.	(Zhu, <i>et al.</i> , 2020)	
Crisina	Ratones con DSS	Disminuye los signos clínicos, PGE <sub>2</sub> , NO, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 y MCP-1 y la actividad de MPO.	(Shin, Kwon, Kim, Shin & Kim)
<b>Flavonoles</b>			
Galangina	Células RAW264.7	Disminuye los niveles de TNF- $\alpha$ , IL-6 y nitritos.	(Sangaraju, Nalban, Alavala, Rajendran, Jerald & Sistla, 2019)
	Ratones con DSS	Reduce los cambios patológicos del colon, el acortamiento de la longitud del colon, el IAE, la actividad de MPO y los niveles de IL-6, IL-1 $\beta$ y TNF- $\alpha$ . Aumenta las expresiones de las proteínas LC3B, ATG12, ATG7 y ATG5 y estimula la formación de autofagosoma.	(Xuan, Ou, Hao, Shi & Jin, 2020)
		Disminuye el daño tisular y las alteraciones histopatológicas, TNF- $\alpha$ e IL-6. Regula negativamente a TLR4. Inhibe la activación de NF- $\kappa$ B (p65). Aumenta GSH en los tejidos.	(Gerges, Tolba, Elsherbiny & El-Demerdash, 2020)
		Disminuye los signos clínicos microscópicos y macroscópicos, nitritos, TBARS, MPO, IL-6 y TNF- $\alpha$ , p-I $\kappa$ B- $\beta$ , p-NF- $\kappa$ B, Nrf2, iNOS y COX-2. Aumenta IL-10 y SOD.	(Sangaraju <i>et al.</i> , 2019)
Quercetina	Ratones con ácido acético	Disminuye el daño macroscópico, las alteraciones histológicas, IL-33, IL-1 $\beta$ y el reclutamiento de neutrófilos. Evita la disminución de la capacidad antioxidante y de la IL-10.	(Guazelli <i>et al.</i> , 2013)
	Ratones C57BL/6 con DSS y ratones C57BL/6 <i>ahr</i> <sup>-/-</sup>	En ratones C57BL/6 disminuye la puntuación histopatológica, los síntomas de CU, Th17, M $\phi$ y neutrófilos. Aumenta claudina-1 y Tregs. No hay mejoría de la CU en ratones <i>Ahr</i> <sup>-/-</sup> .	(Riemschneider, Hoffmann, Slanina, Weber, Hauschildt & Lehmann, 2021)
	Células endoteliales microvasculares de rata	Disminuye VCAM-1, ICAM-1, TLR4, STAT, JNK, NF- $\kappa$ B (p65), la fosforilación de ERK y la degradación de I $\kappa$ B- $\alpha$ .	(Bian <i>et al.</i> , 2018)

**Tabla I. Flavonoides con actividades antiinflamatorias *in vivo* e *in vitro* (continuación).**

Flavonoide	Modelo de colitis	Actividad antiinflamatoria	Referencias
<b>Quercetina</b>	Células RAW264.7	Reduce la expresión de p-JNK, iNOS y COX-2 y los RNAm de TNF- $\alpha$ e IL-6.	(Liu <i>et al.</i> , 2014)
	Células Caco-2	Reduce las ROS y AQP3. Aumenta la expresión de GCLC, NOX1/2 y la concentración intracelular de GSH.	(Dong, Hou, Lei, Wolf, Ayansola & Zhang, 2020)
	Ratas con TNBS	Aumenta el peso corporal, la longitud y el peso del colon y GSH. Reduce el sangrado rectal y la actividad de la MPO.	(Dodda, Chhajed & Mishra, 2014; Dodda, Chhajed, Mishra & Padhy, 2014)
	Ratas con ácido acético		
	Ratones con DSS	Disminuye la pérdida de peso corporal, el acortamiento del colon, la puntuación histopatológica y la permeabilidad del colon. Aumenta la CAT, GSH y la actividad de SOD.	(Dong <i>et al.</i> , 2020)
<b>Rutina</b>	Ratones con DSS	Disminuye el acortamiento del colon, la pérdida de peso corporal y la CU. Reduce IL-6 e IL-1 $\beta$ .	(Kwon, Murakami, Tanaka & Ohigashi, 2005)
		Atenúa el IAE y la pérdida de células caliciformes. Reduce ICAM-1, HO-1 e iNOS, la activación de la vía PI3K/Akt/GSK3 $\beta$ y Bax. Regula las vías MAPKs/NF- $\kappa$ B y p38/MK2. Aumenta de Bcl-2, PCNA, ocludina, ZO-1, MUC3 y MUC2. Disminuye las células TCD4 <sup>+</sup> , TCD8 <sup>+</sup> y Tregs.	(Sharma, Tirpude, Kumari & Padwad, 2021)
<b>Kaempferol</b>	Ratones con DSS	Disminuye IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , iNOS y COX-2, LTB4, PGE <sub>2</sub> , NO y la actividad de MPO. Aumenta TFF3.	(Park, Ji & Sung, 2012)
<b>Miricetina</b>	Ratones con DSS	Aumenta TGF- $\beta$ e IL-10 y la proporción de Tregs. Mejora la gravedad de la inflamación en la CU.	(Qu <i>et al.</i> , 2020)
		Mejora la pérdida de peso corporal; reduce la producción de MDA, NO, MPO, IL-6 e IL-1 $\beta$ . Aumenta la actividad de GSH-Px y SOD	(Zhao, Hong, Dong, Meng & Mu, 2013)
<b>Miricitrina</b>	Ratones CD1 con DSS	Previene el acortamiento de colon. Disminuye el IAE, la infiltración y pérdida de células epiteliales del colon, la actividad de P38, ERk1/2, c-Jun y NF- $\kappa$ B a través de la vía AKT/PI3K. Reduce la expresión de NOS2 y COX-2. Disminuye los niveles de TNF- $\alpha$ , CXCL1/KC e IL-6.	(Schwanke <i>et al.</i> , 2013)
<b>Fisetina</b>	Ratones con DSS	Atenúa los signos microscópicos y macroscópicos de la enfermedad, la actividad de MPO, la producción de IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MDA, iNOS y COX-2. Suprime la fosforilación de Akt, p38 e I $\kappa$ B $\alpha$ , la activación de NF- $\kappa$ B (p65) y su unión al DNA. Aumenta el GSH.	(Sahu, Kumar & Sista, 2016)
	M $\phi$ peritoneales primarios de ratón	Disminuye COX-2, TNF- $\alpha$ , iNOS, IL-6 e IL-1 $\beta$ ; inhibe la fosforilación y degradación de I $\kappa$ B $\alpha$ con la translocación nuclear de NF- $\kappa$ B (p65).	
<b>Flavanonas</b>			
<b>Naringenina</b>	Ratones con DSS	Disminuye la pérdida de peso corporal y las células epiteliales positivas para TNF- $\alpha$ . Inhibe la expresión del RNAm de TNF- $\alpha$ , CD206 e IL-10. Aumenta la adhesión de la molécula A y la claudina-3. Estimula la polarización a M2.	(Chaen, Yamamoto & Suzuki, 2019)
		Disminuye el acortamiento del colon, el IAE y la expresión IL-17 <sup>a</sup> , IL-6 y MIP-2. Aumenta la expresión de claudina-3, molécula de adhesión de unión A y ocludina	(Azuma, Shigeshiro, Kodama, Tanabe & Suzuki, 2013)

**Tabla I. Flavonoides con actividades antiinflamatorias *in vivo* e *in vitro* (continuación).**

Flavonoide	Modelo de colitis	Actividad antiinflamatoria	Referencias
Naringenina	Ratones con DSS	Regula a la baja el RNAm de MCP-1, ICAM-1, iNOS, COX-2, IL-6 y TNF- $\alpha$ ; disminuye la IL-6, el TNF- $\alpha$ , p-NF- $\kappa$ B (p65), p-I $\kappa$ B $\alpha$ y el RNAm y proteína de TLR4.	(Dou <i>et al.</i> , 2013)
	Ratas con ácido acético	Aumenta el contenido de moco colónico y las actividades SOD y CAT; reduce los niveles de TBARS, IL-6, IL-1 $\beta$ y TNF- $\alpha$ y los valores de NO y PGE <sub>2</sub> .	(Al-Rejaie, Abuohashish, Al-Enazi, Al-Assaf, Parmar & Ahmed, 2013)
	Ratones con DSS, células RAW264.7 y HT29	Reduce la severidad de CU, la expresión de iNOS, ICAM-1, MCP-1 y COX-2 y los niveles de TNF- $\alpha$ e IL-6 al inhibir la ruta de señalización de TLR4/NF- $\kappa$ B.	(Dou <i>et al.</i> , 2013)
Naringina	Ratones con DSS	Alivia el daño patológico y acortamiento del colon y el IAE; activa PPAR $\gamma$ ; inhibe la activación de NF- $\kappa$ B; suprime la activación del inflammasoma NLRP3 y MAPK; regula la expresión de ZO-1.	(Cao <i>et al.</i> , 2021)
	Ratas con ácido acético	Aumenta expresión de GSH y SOD; reduce el área de la úlcera, la puntuación macroscópica, la actividad de MPO y MDA; suprime los niveles séricos de LDH y ALP; reduce el daño al DNA, el contenido de proteína carbonilo, la xantina oxidasa y los niveles de NO.	(Kumar, Rajmane, Adil, Kandhare, Ghosh & Bodhankar, 2014)
	Ratones con DSS y TNBS RAW264.7 y IEC6	Revierde el edema de la submucosa, la separación de fibras musculares y la infiltración celular característica de la CU. Disminuye la sobreexpresión de iNOS y NF- $\kappa$ B-p65, al inhibir a PPAR- $\gamma$ .	(Dong <i>et al.</i> , 2021)
	Ratones con DSS	Disminuye el daño histopatológico al colon, acortamiento del intestino, IAE, la secreción de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , MDA, iNOS y COX-2. Aumenta SOD y GSH, ZO-1 y ocludina. Regula las poblaciones bacterianas de la microbiota.	(Cao <i>et al.</i> , 2021)
Hesperetina	Ratas con TNBS	Disminuye CD45, TNF- $\alpha$ , Bax y caspasa-3.	(Polat & Karaboga, 2019)
	Células RAW264.7 y Caco-2	Mejora la resistencia eléctrica transepitelial; disminuye la permeabilidad celular. Aumenta la expresión de ocludina y ZO-1, la fosforilación de RIPK3 y MLKL, MUC-2. Reduce RNAm de IL-1 $\beta$ y TNF- $\alpha$ .	(Zhang, Lei, Hu & Dong, 2020)
	Ratones con DSS	Disminuye el acortamiento del colon, la pérdida de peso, las puntuaciones histopatológicas y el IAE. Aumenta las expresiones MUC-2, ocludina y ZO-1. Reduce HMGB1, IL-6, IL-18, IL-1 $\beta$ y TNF- $\alpha$ . Suprime las expresiones MLKL y RIPK3. Inhibe la señalización de necrosis RIPK3/MLKL.	
		Reduce el IAE, IL-6, MDA y la actividad de MPO.	(Xu, Yang, Li & Zhou, 2009)
		Reduce el IAE, el acortamiento del colon, las puntuaciones histopatológicas, TNF- $\alpha$ , IL-6 y las actividades de MPO y MDA. Aumenta IL-10, las actividades de GSH y SOD, y la expresión ZO-1, ocludina y NQO1 y HO-1. Regula positivamente la vía Nrf2 y las Tregs.	(Guo <i>et al.</i> , 2020)
Células Caco-2	Atenúa el daño morfológico, inhibe IL-6 e IL-1 $\beta$ . Reduce la permeabilidad epitelial.		



**Tabla I. Flavonoides con actividades antiinflamatorias *in vivo* e *in vitro* (continuación).**

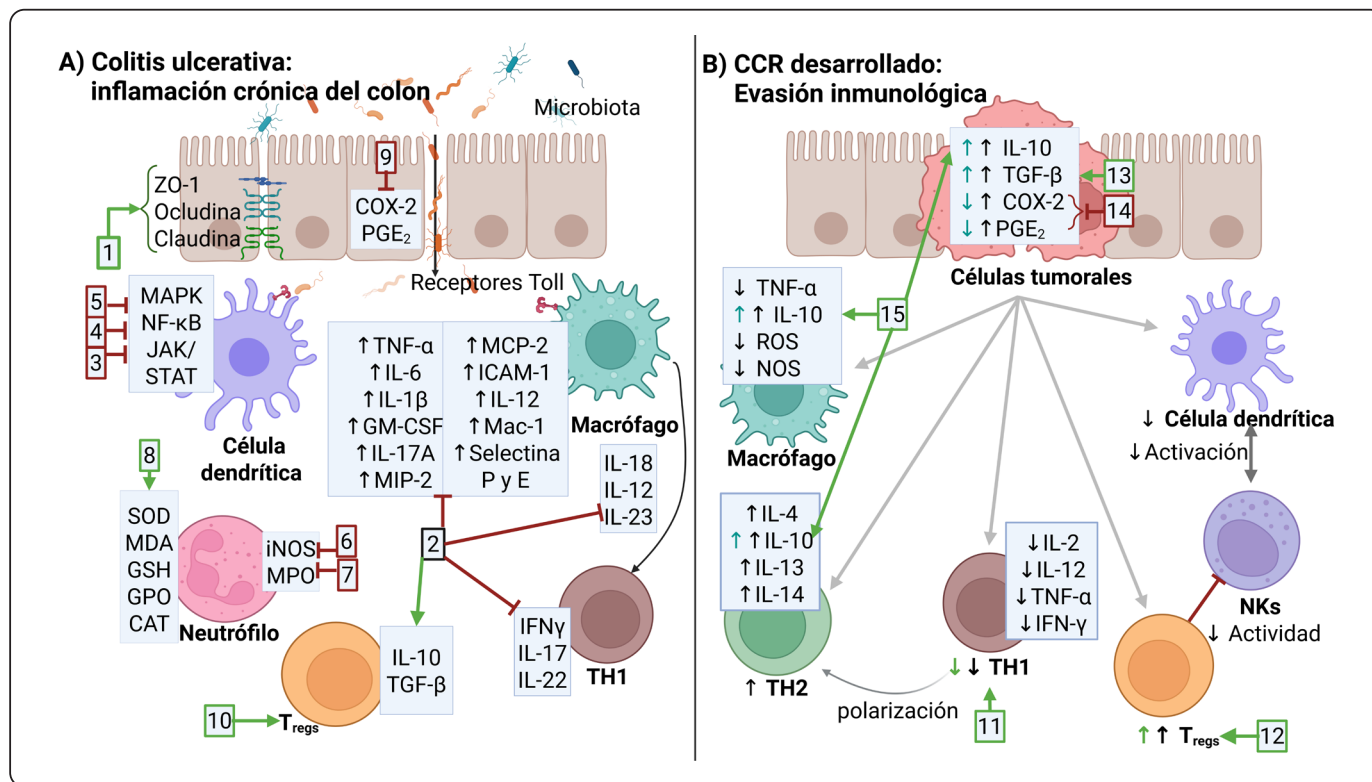
Flavonoide	Modelo de colitis	Actividad antiinflamatoria	Referencias
<b>Hesperetina</b>	Ratas con DSS	Disminuye el acortamiento del colon, el IAE, el peroxinitrito y NO. Reduce SPHK1, el RNAm de SGPP2 y MIP-1 $\alpha$ . Aumenta la Bcl-2, PGC1 $\alpha$ y SOD.	(Shafik, Gaber, Mohamed & Ebeid, 2019)
	Ratas con TNBS	Reduce MPO-1, IL-6 y NO. Aumenta GHS y SOD. Suprime NF- $\kappa$ B y TNF- $\alpha$ . Modula la ruta JAK2/STAT3/SOCS3.	(Elhefnawy, Zaki, El Maraghy, Ahmed & Abd El-Haleim, 2023)
<b>Pinocembrina</b>	Células RAW264.7 y Caco-2	Disminuye IL-15, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , iNOS y COX-2, y regula negativamente la vía TLR4/NF- $\kappa$ B en M $\phi$ . Suprime competitivamente la unión LPS-MD2. Previene la formación del receptor TLR4/MD2-LPS. Estimula la expresión de JAM-A, ZO-1, ocludina y claudina-1 en Caco-2.	(Yue <i>et al.</i> , 2020)
	Ratones con DSS	Disminuye la gravedad de la CU, el IAE acortamiento del colon, TLR4 y la fosforilación de p65. Suprime los RNAm de Myd88, TLR4, iNOS, TNF- $\alpha$ y COX-2.	
	Ratas con DSS	Mejora el IAE, la pérdida de células calciformes del colon y los daños patológicos del colon; inhibe las expresiones de los genes TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ ; aumenta las expresiones genéticas de la proteína ocludina y ZO-1.	(Hu <i>et al.</i> , 2019)
<b>Eriocitrina</b>	Ratones con DSS	Disminuye el daño histopatológico, el acortamiento del colon, la pérdida de peso corporal, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y MPO y la acumulación de células inflamatorias infiltradas.	(Guo <i>et al.</i> , 2019)
<b>Isoflavonas y flavan-3-oles</b>			
<b>Genisteína y EGCG</b>	Células Caco-2	Disminuyen la sobreproducción de MCP-1 e IL-6 y la sobreexpresión de los genes inflamatorios. Reducen la sobresecreción de IL-8 e IL-6.	(Sergent, Piront, Meurice, Toussaint & Schneider, 2010)
<b>EGCG</b>	Células HT-29 y T84	Suprime la síntesis de PGE2, MIP-3 $\alpha$ e IL-8 en células HT-29; y de MIP-3 $\alpha$ e IL-8 en las células T84; en ambas regula negativamente a los genes implicados en las vías inflamatorias.	(Porath, Riegger, Drewe & Schwager, 2005)
	Ratones con DSS	Reduce el IAE, el índice del bazo, la erosión en el tejido del colon, IL-17, IL-6, STAT3 y HIF-1 $\alpha$ . Modula la proporción Tregs/Th17 esplénicas. Aumenta TGF- $\beta$ 1 e IL-10 plasmáticos.	(Xu, Wei, Zhang, Yao, Zhang & Wang, 2015)
		Mejora el IAE, los cambios histopatológicos y la permeabilidad del colon. Inhibe MCP-1, TNF- $\alpha$ e IL-6. Suprime la infiltración de M $\phi$ CD68 <sup>+</sup> y células T CD3 <sup>+</sup> .	(Du <i>et al.</i> , 2019)
	Ratas con DSS	Mejora el daño de la mucosa del colon. Aumenta IL-10 e IL-4. Mantiene el equilibrio Th1/Th2. Disminuye NF- $\kappa$ B, MyD88, TLR4 IFN- $\gamma$ e IL-2 séricos.	(Bing, Xuelei, Wanwei, Linlang & Keyan, 2017)
	Ratas con ácido acético	Mejora las puntuaciones histológicas y el índice de daño de la mucosa y el IAE; disminuye MDA, NO, NF- $\kappa$ B (p65), IFN- $\gamma$ y TNF- $\alpha$ .	(Ran, Chen & Xiao, 2008)
	Ratones con TNBS	Disminuye el IDE, MPO y la activación de AP-1 y NF- $\kappa$ B.	(Abboud <i>et al.</i> , 2008)

Tabla I. Flavonoides con actividades antiinflamatorias *in vivo* e *in vitro* (continuación).

Flavonoide	Modelo de colitis	Actividad antiinflamatoria	Referencias
Genisteína	Ratones con DSS	Aumenta la longitud del colon y el peso corporal. Disminuye la inflamación, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ , MCP-1 e IL-6 séricos; desvía M1 hacia M2.	(Abron, Singh, Price, Nagarkatti, Nagarkatti & Singh, 2018)
		Disminuye el acortamiento del colon, la pérdida de peso, IL-18, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ y la actividad de MPO. Inhibe la caspasa-1 escindida (caspasa-1 p20), la IL-1 $\beta$ escindida y NLRP3.	(Chen <i>et al.</i> , 2019)
		Disminuye IAE, iNOS y TNF- $\alpha$ . Aumenta MUC-2, ZO-1, ocludina, Arg-1 y CHI3L3. Inhibe MPO y citocinas. Modula la microbiota.	(Jia <i>et al.</i> , 2024)
		Reduce de ASC y caspasa1-p20, atenúa la infiltración de células inflamatorias, promueve la autofagia de las células epiteliales del colon, inhibe IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ y modula la microbiota.	(Fan <i>et al.</i> , 2021)
	Células THP-1 y U937 monocíticas	Reduce el IAE, IL-1 $\beta$ y la caspasa-1. Aumenta AMPc intracelular.	(Chen <i>et al.</i> , 2019)
	Células RAW264.7	Reduce IL-6 y TNF- $\alpha$ , y la vía NF- $\kappa$ B; evita la reducción de la fosforilación de AMPK.	(Ji <i>et al.</i> , 2012)
	Ratas con TNBS	Disminuye COX-2 y la actividad de MPO.	(Seibel, Molzberger, Hertrampf, Laudenbach-Leschowski & Diel, 2009)
Ratas con ácido acético	Disminuye IAE, la expresión de MPO y aumenta la actividad de SOD. Inhibe las vías INF- $\gamma$ /JAK1/STAT1 y INF- $\gamma$ /TLR-4/NF- $\kappa$ B. Reduce TNF- $\alpha$ e IL-1 $\beta$ por las vías de IRF-1/iNOS/NO y IL-6/JAK2/STAT3/COX-2.	(Elhefnawy <i>et al.</i> , 2023)	
Daidzeína	Ratones con DSS	Reduce el daño tisular, inflamación del colon, IL-12p40, IL-6 e INF- $\gamma$ . Suprime la producción de IL-8 e IL-6 vía TLR2 y monocitos estimulados por TLR4. Aumenta IL-10.	(Morimoto, Watanabe, Yamori, Takebe & Wakatsuki, 2009)
		Reduce el acortamiento del colon, el área ulcerada, el IAE y MPO. Suprime p-IKK, p-I $\kappa$ B- $\alpha$ y NF- $\kappa$ B (p-65), IL-6, IL-1 $\beta$ y TNF- $\alpha$ .	(Shen, Li & Zhang, 2019)
Epicatequina	Células Caco-2	Evita la permeabilización de la barrera mediada por TNF $\alpha$ al inhibir NOX/NF- $\kappa$ B y la alteración de las uniones estrechas. Disminuye ZO-1, la fosforilación de I $\kappa$ B $\alpha$ , el transporte nuclear de p50 y RelA, la unión NF- $\kappa$ B-DNA, activación de ERK1/2 y. Aumenta la miosina ligera quinasa.	(Contreras, Ricciardi, Cremonini & Oteiza, 2015)
	Ratones con DSS	Disminuye el IAE, MPO, MDA, NO, IL-6 y TNF- $\alpha$ ; suprime la vía NF- $\kappa$ B. Aumenta GSH-Px, CAT y SOD.	(Zhang <i>et al.</i> , 2016)

Los flavonoides también aumentan la producción celular de los compuestos antioxidantes como el glutatión reducido (GSH) y la super óxido dismutasa (SOD), cuya actividad reduce los niveles

del malondialdehído (MDA), producto de la peroxidación de los lípidos, el glutatión peroxidasa (GPO) y la catalasa (CAT), (Piechota-Polaczyk & Fichna, 2014), (Figura 2).



**Figura 2. Efecto de los flavonoides en los mecanismos moleculares del estado inmunológico del colon durante la colitis ulcerativa y durante el desarrollo del tumor de cáncer de colon.** **A)** Efecto de los flavonoides en los mecanismos inmunitarios alterados en la colitis ulcerativa. **(1)** La quercetina, rutina, hesperidina, tangeretina, apigenina mejoran la integridad de la barrera epitelial del colon y promueven el aumento de los valores de ZO-1, ocludina y claudina; **(2)** La acetina, tangeretina, apigenina, luteolina, linarina, baicaleína, baicalina, crisina, galangina, quercetina, rutina, miricetina, miricitrina, fisetina, naringenina, hesperetina, pinocembrina, eriocitrina, genisteína, EGCG y daidzeína regulan la respuesta inmune, modulan los niveles de citocinas y quimiocinas pro y antiinflamatorias; **(3)** La luteolina, baicaleína, baicalina, quercetina, hesperetina, EGCG y genisteína inhiben la ruta de señalización de JAK/STAT; **(4)** La epicatequina, daidzeína, EGCG, pinocembrina, naringina, naringenina, fisetina, miricitrina, rutina, quercetina, galangina, luteolina, y tangeretina inhiben la vía de señalización de NF-κB; **(5)** La tangeretina, rutina y naringina inhiben la vía de señalización de MAPK; **(6)** la cardamomina, naringenina, quercetina, EGCG, naringenina, daidzeína, kaempferol y quercetina han demostrado inhibir la expresión de iNOS y ser captosres de los radicales peroxinitrito; **(7)** La genisteína, cardamomina, crisina, EGCG, naringenina y rutina reducen el estrés oxidativo al inhibir la actividad de la mieloperoxidasa (MPO); **(8)** La luteolina, baicalina, galangina, quercetina, genisteína, hesperetina, miricetina, cardamomina, crisina, EGCG, naringenina, naringina y rutina aumentan los niveles de compuestos y proteínas antioxidantes; **(9)** EGCG, rutina, genisteína y quercetina han sido asociados con la inhibición de COX-2; **(10)** Baicalina, quercetina y miricetina aumentan la cantidad de Tregs; **B)** Efecto de los flavonoides en los mecanismos de supresión inmunitaria causados por las células del cáncer de colon. Flecha negra hacia arriba ↑ o abajo ↓ indican el comportamiento observado habitualmente en el cáncer; flechas azules arriba ↑ o abajo ↓ indican el efecto provocado por los flavonoides; **(11)** La tangeretina, baicalina, quercetina y EGCG limitan la respuesta TH1; **(12)** La baicalina, tangeretina, quercetina, rutina, miricetina, hesperetina y EGCG regulan positivamente e incrementan el número de Tregs; **(13)** la baicalina, miricetina y EGCG aumentan la expresión de TGF-β; **(14)** La tangeretina, apigenina, baicalina, galangina, quercetina, rutina, daidzeína y EGCG, aumentan la secreción de IL-10; **(15)** La acetina, tangeretina, apigenina, luteolina, galangina, quercetina, kaempferol, miricitrina, fisetina, naringenina, naringina pinocembrina, genisteína y catequina que regulan negativamente la actividad de COX-2 y PGE2. Zonula occludens (ZO-1), ciclooxigenasa 2 (COX-2), prostaglandina 2 (PGE2), proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), factor nuclear kappa B (NF-κB), Janus cinasa (JAK), transductor de señal y activador de transcripción (STAT), super óxido dismutasa (SOD), malondialdehído (MDA), glutatión reducido (GSH), glutatión peroxidasa (GPO), catalasa (CAT), óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), mieloperoxidasa (MPO), interleucina (IL), proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), antígeno del macrófago 1 (Mac-1), factor de crecimiento transformador-beta (TGF-β), interferón (INFγ), factor de necrosis tumoral (TNF-α), células Natural Killer (NKs), células T reguladoras (Tregs), factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-2). Figura de Creatividad personal creada con BioRender.com

Además de las especies reactivas de oxígeno, los eicosanoides tienen un papel muy importante en la inflamación del colon. Los eicosanoides son producto del metabolismo del ácido araquidónico sintetizados por enzimas como la ciclooxigenasa (COX) y la lipoxigenasa (LOX), entre otras (Kaufmann & Taubin, 1987). Se han reportado tres isoformas de COX: **i)** COX-1 que es constitutiva y también responsable de producir prostaglandinas (PG) citoprotectoras y antiinflamatorias como la PGE<sub>2</sub>. **ii)** COX-3, es una variante de COX-1 empalmada alternativamente (retención de 1 intrón), se expresa en mayor concentración a nivel vascular del sistema nervioso central que no está relacionada a procesos de inflamación al disminuir su concentración en presencia de los peróxidos (Esh, Christmas, Mauger & Taylor, 2021; Snipes, Isse, Nagy & Busija, 2003). Por lo que su ubicación y el hecho de no estar relacionada con los procesos inflamatorios es un indicativo de su escasa participación en el desarrollo de la colitis y su posterior evolución a cáncer colorrectal donde la inflamación juega un papel primordial. **iii)** COX-2 es producida en la CU por las células del epitelio y es responsable de la producción de la PGE<sub>2</sub>, lo que reduce la activación de las células asesinas naturales (NKs) y la producción de la interleucina (IL)-2 (Evans, Dalgleish & Kumar, 2006; Kojima *et al.*, 2001).

La producción sostenida de COX-2 en la CU crónica contribuye al desarrollo del CAC mediante la inhibición de la apoptosis, aumento de la angiogénesis e invasión. Además, promueve la conversión de los procarcinógenos a carcinógenos, en algunos casos (Dempke, Rie, Grothey & Schmoll, 2001). De manera importante, los flavonoides EGCG, rutina, genisteína, quercetina, cachetina, tangeretina, apigenina, luteolina, galangina, kaempferol, miricitrina, fisetina, naringenina, naringina, pinocembrina, y catequina, tienen propiedades inhibitorias de COX-2 (Tabla I).

*Expresión de las proteínas de la estructura de las uniones estrechas de la barrera epitelial del intestino.* En la actualidad, no se conocen las causas que generan la CU, pero es ampliamente aceptado que una de ellas es la predisposición genética en individuos que presentan una barrera epitelial disfuncional asociada a las alteraciones en la estructura de las uniones estrechas, como disminución de la expresión de proteínas asociadas al citoesqueleto, ZO-1, ocludinas y claudinas (Poritz, Harris, Kelly & Koltun, 2011). Esta alteración en la barrera epitelial permite la entrada de antígenos del lumen hacia la mucosa intestinal y facilita el infiltrado de Mφ, células dendríticas y neutrófilos, entre otras células (Wang *et al.*, 2024). Esta condición genera inflamación crónica que desemboca en daño al tejido epitelial y predispone al desarrollo y patología del CAC (Veza *et al.*, 2016), (Figura 2).

Los flavonoides quercetina, rutina, hesperidina, tangeretina, y, apigenina, entre otros, incrementan la expresión de ZO-1,

occludina y claudina-1 lo que mejora significativamente la integridad de la barrera epitelial del colon (Tabla I).

*Regulación negativa de las citocinas y las quimiocinas proinflamatorias.* Los Mφ y células dendríticas infiltradas en el colon reconocen patrones moleculares del consorcio de bacterias de la microbiota y antígenos del lumen infiltrados a través de sus receptores tipo Toll (TLRs) y sus receptores de lectinas tipo C (CLRs), lo que promueve la diferenciación de las células T inmaduras hacia las células T efectoras. El reconocimiento de antígenos por los Mφ y su interacción con los linfocitos T, promueve la síntesis y liberación de las citocinas proinflamatorias como el TNF-α, la IL-1β, la IL-6, la IL-23 y la IL-17a, las cuales incrementan la respuesta inflamatoria al promover el reclutamiento y la activación de otros elementos inflamatorios como IFNγ y la IL-22 (Sanchez-Munoz, Dominguez-Lopez & Yamamoto-Furusho, 2008).

De la misma manera, la interacción entre la célula presentadora de antígeno y el linfocito T, induce a la síntesis de quimiocinas implicadas en el reclutamiento e infiltración de distintas poblaciones de leucocitos efectoras asociados al daño tisular como: el quimioatrayente de queratinocitos (KC), el de monocitos (MCP-1), la IL-8, y la proteína inflamatoria de Mφ (MIP-2), (Nakase, Sato, Mizuno & Ikawa, 2022).

Los flavonoides: acetina, tangeretina, apigenina, luteolina, linarina, baicaleína, baicalina, crisina, galangina, quercetina, rutina, miricitrina, miricitrina, fisetina, naringenina, hesperetina, pinocembrina, eriocitrina, genisteína, EGCG y daidzeína modulan los niveles de citocinas y quimiocinas (Tabla I).

El mecanismo de acción de cómo los flavonoides modulan la producción de citocinas aún sigue en estudio. Sin embargo, se ha propuesto que están relacionados con:

*La inhibición de las vías de señalización del factor nuclear kappa B (NF-κB).* Los flavonoides epicatequina, daidzeína, EGCG, pinocembrina, naringina, naringenina, fisetina, miricitrina, rutina, quercetina, galangina, luteolina, y tangeretina han sido reportadas como inhibidores de esta ruta (Tabla I).

*La inhibición de la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK).* Los flavonoides tangeretina, rutina y naringina pueden regular esta ruta de señalización de quinasas de tres niveles que consiste en una MAPK, una MAPK cinasa (MAPKK) y una MAPK cinasa cinasa (MAPKKK), (Jeffrey, Camps, Rommel & Mackay, 2007), (Tabla I).

*La inhibición de la activación del transductor de señal y el activador de la transcripción (STAT),* (Veza *et al.*, 2016). Los flavonoides luteolina, baicaleína, baicalina, quercetina, hesperetina, EGCG y genisteína han sido reportados como inhibidores de la vía de señalización STAT (Tabla I).



## COLITIS Y CÁNCER COLORRECTAL

El colon crónicamente inflamado puede desarrollar anomalías anatómicas como pólipos que pueden progresar de lesiones benignas a displasia indefinida, posteriormente a displasia de bajo grado, y eventualmente a displasia de alto grado, que con frecuencia se convierte en un tumor canceroso (Zhou, Harpaz, Itzkowitz & Parsons, 2023). En este punto, cuando ya se ha desarrollado el CAC, el uso de los flavonoides como tratamiento debe tomarse con reserva, pues hay evidencias científicas que sugieren que su administración no es benéfica para reducir el cáncer, por el contrario, podría exacerbarlo.

Está bien documentado que los inhibidores farmacológicos de la citocina proinflamatoria TNF- $\alpha$ , y los corticosteroides (antiinflamatorios) no tienen efectos benéficos sobre el CAC (Wijnands *et al.*, 2021). Como antes se mencionó, reducir el grado de inflamación en la CU reduce los síntomas y la enfermedad (Wang *et al.*, 2024), pero en el caso de que progrese a CAC el reclutamiento de células inmunes efectoras proinflamatorias son esenciales para contener su desarrollo y diseminación. Por lo que, en este punto, el tratamiento antiinflamatorio podría disminuir las células efectoras y contribuir a la evasión inmunológica de las células cancerígenas (Xue *et al.*, 2019).

## CAC Y LA EVASIÓN INMUNOLÓGICA

Durante el desarrollo de la CU el sistema inmune es el responsable de sostener la inflamación crónica, se generan altos niveles de ROS, citocinas y quimiocinas inflamatorias, que en conjunto contribuyen al daño en el DNA que activa vías de señalización oncogénicas. Sin embargo, cuando ya se ha desarrollado el CAC, la respuesta inmune contra el tumor moldea la inmunogenicidad del tumor, ya que en el proceso de eliminar a las células oncogénicas algunas se escapan. Este proceso de eliminación-escape es conocido como evasión inmunológica y se divide en tres fases:

En la primera fase, las células inmunes como los neutrófilos, los M $\phi$ , las NKs, el perfil proinflamatorio-Th1, los linfocitos TCD8<sup>+</sup>, y los monocitos son capaces de eliminar cualquier célula transformada para impedir su multiplicación, lo que disminuye la carga tumoral (número de tumores), (etapa de iniciación tumoral). Aunque, si alguna célula transformada logra sobrevivir pasará a la siguiente fase (Terabe, Park & Berzofsky, 2004).

En la segunda fase, las células transformadas que sobrevivieron se multiplican, aunque seguirá el proceso de eliminación a la par de su multiplicación, lo que da lugar a la inmunoselección. Es decir, se eliminan las células transformadas que son reconocidas (inmunogénicas), pero habrá otras células transformadas que no serán reconocidas por el sistema inmune, estas sobreviven y se multiplican para dar lugar al crecimiento tumoral (Pena-Romero & Orenes-Pinero, 2022).

En la tercera fase, hay una polarización de la respuesta inmune hacia el perfil antiinflamatorio-Th2, las células T reguladoras (Tregs), y las células inmunes con un perfil permisivo del crecimiento tumoral. Estas células se conocen como M $\phi$  asociados a tumores (TAMs), células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs) que favorecen el crecimiento tumoral y promueven la formación de vasos sanguíneos para la metástasis (Wang, Li, Cang & Guo, 2019).

En esta fase el perfil antiinflamatorio es provisto por las células tumorales, junto con las células Tregs, que secretan altas cantidades de IL-10 y TGF- $\beta$ , lo que favorece la secreción de más IL-10 por monocitos y M $\phi$ , e inhibe la citotoxicidad mediada por las NKs presentes en el microambiente tumoral. Altos niveles en suero de IL-10 son un factor de pronóstico negativo de la capacidad de respuesta hacia el tratamiento y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con cáncer colorrectal (Evans *et al.*, 2006).

El TGF- $\beta$  tiene varias isoformas designadas como TGF-  $\beta$ 1, TGF-  $\beta$ 2, TGF-  $\beta$ 3, TGF-  $\beta$ 4 y TGF-  $\beta$ 5. Pero únicamente las isoformas 1, 2, y 3 se encuentran en humanos. Los TGF-  $\beta$ 1, 2, y 3 son secretados en forma inactiva, pero sus efectos biológicos y su unión a los receptores los realiza la forma activa (Peralta-Zaragoza, Lagunas-Martínez & Madrid-Marina, 2001). Los TGF- $\beta$  activos regulan la proliferación de muchas células libres de cáncer (normales); sin embargo, en el cáncer avanzado el TGF-  $\beta$ 1 pierde la capacidad de inducir la respuesta inhibitoria de la proliferación celular, lo que representa un mecanismo de escape de la célula tumoral (Filmus & Kerbel, 1993). Se ha reportado que existe una correlación entre la excesiva cantidad de TGF- $\beta$  y el desarrollo de diferentes tipos de tumores incluidos los del cerebro, de mama, de hígado, de próstata, los hematopoyéticos y de otras neoplasias malignas (Bellomo, Caja & Moustakas, 2016). En particular, en el cáncer de colon se ha demostrado que existe una pérdida progresiva de la respuesta inhibitoria de la proliferación inducida por el TGF- $\beta$ 1 (Yoshiro, Kenji & Yoshiharu, 2019). Esta condición induce *de novo* la angiogénesis y el desarrollo de un estado de inmunosupresión, incluida la inhibición de la respuesta antitumoral de las células NKs y la de la diferenciación, la maduración, la proliferación de los linfocitos TCD8<sup>+</sup> y las células dendríticas (Figura 2), (Drabsch & ten Dijke, 2012).

Como se aprecia en la Tabla II, son varios los flavonoides que inducen la secreción de IL-10, otros la de TGF- $\beta$  y otros más la de ambas citocinas, así como la diferenciación de las Tregs; por lo que el uso terapéutico de los flavonoides en el CAC en estadios avanzados es posible que afecte negativamente la prognosis en términos de supervivencia libre de la enfermedad y de la recurrencia tumoral (Evans *et al.*, 2006).



Tabla II. Efecto y dosis de los flavonoides sobre la respuesta inmune.

Flavonoide	Efecto sobre la respuesta inmune	Administración	Concentración (Dosis)	Referencias
Tangeretina	↓ Expresión de IL-23, IL-12 y TNF- $\alpha$	<i>In vitro</i> en células dendríticas	5, 10, o 20 $\mu$ M	(Eun <i>et al.</i> , 2017)
	↓ Activación de NF- $\kappa$ B (p65), MPO y MAPK ↓ diferenciación de Th17 y Th1	Oral por 3 días en ratones	10 y 20 mg/kg	
	↓ Sobreexpresión de IL-6, IL-1 $\beta$ y TNF- $\alpha$ en colon	Oral por 37 días en ratones	dieta con 0.04% o 0.08%	(Chen <i>et al.</i> , 2021)
Baicalina	↓ Expresión de TNF- $\alpha$ , IL-23 e IRF5 ↑ IL-10, Arg-1	<i>In vitro</i> en M $\phi$	50 $\mu$ M	(Zhu <i>et al.</i> , 2016)
	Modula la polarización de M $\phi$ a M2	Pretratamiento intragástrico por 3 días	100 mg/kg	
	↓ Niveles de MPO, NO, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 L-33 y NF- $\kappa$ B p65	Oral por 30 días en ratones	50, 100, o 150 mg/	(Zhang <i>et al.</i> , 2017)
	↓ Expresión de MIF, M $\phi$ y citocinas asociadas a macrófagos	Oral 2 veces al día por 7 días en ratas	100 mg/kg	(Dai <i>et al.</i> , 2012)
	Regula el balance TH17/Tregs	Intragástrica cada 2 días por 14 días en ratas	25, 50 o 100 mg/kg	(Zhu, Shen, Gu, Liu, Zhang & Cheng, 2020)
	↓ Niveles de MPO, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12 e IFN- $\gamma$ . Regula el balance TH17/Tregs	Oral 2 veces al día por 7 días en ratas	10 mL/kg	(Zou <i>et al.</i> , 2015)
	↓ Expresión de IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-6, RORC, Foxp3 y T-bet ↓ Las proporciones T-bet/GATA-3, p-STAT4/STAT4 y p-NF- $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B	<i>In vitro</i> en humanos	(40 o 20 $\mu$ mol/L)	(Yu <i>et al.</i> , 2014)
	↓ Secreción de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ↑ Expresión de IL-10	<i>In vitro</i> en células HT-29	0-1000 $\mu$ M	(Zhu <i>et al.</i> , 2020)
↓ Secreción de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ↑ Expresión de IL-10	Vía oral por 14 días en ratas	100 mg/kg		
↓ La vía TLR4/NF- $\kappa$ B	Oral por 15 días en ratas	5, 2.5 o 1.25 mg/mL	(Cui <i>et al.</i> , 2014)	
Quercetina	↓ Producción de IL-33 y IL-1 $\beta$ , mantiene los niveles fisiológicos de IL-10	Oral en ratones	1, 10 o 100 mg/kg	(Guazelli <i>et al.</i> , 2013)
	↓ Número de macrófagos, neutrófilos y células Th17 ↑ Número de Tregs	Oral por 10 días	50 mg/kg	(Riemschneider <i>et al.</i> , 2021)
	↓ Expresión de TLR4, STAT, JNK, NF- $\kappa$ B (p65), fosforilación del ERK y degradación de I $\kappa$ B- $\alpha$	Pretratamiento en células endoteliales intestinales de rata	20, 40 o 80 $\mu$ M	(Bian <i>et al.</i> , 2018)
	↓ Expresión de fosfo-JNK, iNOS, COX-2 y los niveles mRNA de TNF- $\alpha$ e IL-6. ↓ Las rutas reguladas por JNK- y NF- $\kappa$ B	En macrófagos (RAW264.7)	10 $\mu$ M	(Liu <i>et al.</i> , 2014)

Tabla II. Efecto y dosis de los flavonoides sobre la respuesta inmune (*continuación*).

Flavonoide	Efecto sobre la respuesta inmune	Administración	Concentración (Dosis)	Referencias
Rutina	↓ Expresión de IL-6 y IL-1β	Oral, dieta por 14 días	0.1%	(Kwon <i>et al.</i> , 2005)
	↑ Expresión de IL-6, TNF-α e IL-1β, la relaciones TNF-α/IL-10, IL-5/IL-10, IL-6/IL-10, IL-1β/IL-10, TNF-α/IL-10 e IFN-γ/IL-10 ↑ Tregs ↓ CD4 y CD8 en bazo Regula las rutas de señalización MAPKs/NF-κβ, p38/MK2 y PI3K/ Akt/GSK3β	Oral por 48 días	25 o 50 mg/kg	(Sharma <i>et al.</i> , 2021)
Daidzeína	↓ Producción de IL-8 e IL-6 y secreción IL-12p40, IL-6 e IFN-γ ↑ Secreción de IL-10	Vía intragástrica por 7 días en ratones	100 mg/kg,	(Morimoto <i>et al.</i> , 2009)
	↓ Expresión de NF-κβ (p-65) y niveles de IL-6, IL-1β y TNF-α	Oral por 7 días en ratones	10 mg/kg	(Shen <i>et al.</i> , 2019)
Galangina	↓ Niveles de TNF-α, IL-6	<i>In vitro</i> en macrófagos RAW264.7	0.39 o 0.78 μg/mL	(Sangaraju <i>et al.</i> , 2019)
	↓ Niveles de IL-6, TNF-α, nitritos y la fosforilación de NF-κβ, expresión de iNOS y COX-2 ↑ Niveles de IL-10	Oral por 12 días en ratones	20 o 40 mg/kg	
	↓ Niveles de IL-6, IL-1β y TNF-α	Pretratamiento Oral por 7 días en ratones	15 mg/kg, per oral por 7 días	(Xuan <i>et al.</i> , 2020)
	↓ Niveles de TNF-α e IL-6	Oral por 20 días en ratones	40 mg/kg por vía oral por 20 días	(Gerges <i>et al.</i> , 2020)
EGCG	↓ Síntesis de PGE <sub>2</sub> , MIP-3α e IL-8	<i>In vitro</i> HT29	12.5, 25 o 50 μM	(Porath <i>et al.</i> , 2005)
	↓ Secreción de IL-17 e IL-6 y la expresión de Tregs/Th17 Modula la relación de Tregs/Th17 en el bazo ↑ Niveles de TGF-β1 e IL-10	Oral por 7 días en ratones	50 o 100 mg/kg	(Xu <i>et al.</i> , 2015)
	↓ Niveles de MCP-1, TNF-α e IL-6 en colon ↓ Infiltración de macrófagos CD68 <sup>+</sup> y células T CD3 <sup>+</sup>	Oral por 7 días en ratones	20 o 50 mg/kg	(Du <i>et al.</i> , 2019)
	↓ Niveles de IFN-γ e IL-2 y expresión de NF-κβ, MyD88, y TLR4 ↑ Niveles de IL-10 e IL-4	Intraperitoneal por 15 días en ratas	50 mg/kg	(Bing <i>et al.</i> , 2017)
	↓ Niveles de NO, NF-κβ (p65), IFN-γ y TNF-α	Vía oral en ratas por 7 días	50 mg/kg	(Ran <i>et al.</i> , 2008)
	↓ Activación de AP-1 y NF-κβ	Intraperitoneal 2 veces al día por 7 días en ratones	10 mg/kg	(Abboud <i>et al.</i> , 2008)

Tabla II. Efecto y dosis de los flavonoides sobre la respuesta inmune (continuación).

Flavonoide	Efecto sobre la respuesta inmune	Administración	Concentración (Dosis)	Referencias
Miricetina	↑ Niveles de TGF-β, IL-10 y proporción de Tregs	Oral por 7 días en ratón	80 mg/kg	(Qu <i>et al.</i> , 2020)
	↓ Fosforilación NF-κβ, ERK1/2, MAPK p38, c-JNK, expresión de TNF-α e IL-6	Oral por 7 días en ratón	1, 3 o 10 mg/kg	(Schwanke <i>et al.</i> , 2013)
	↓ Niveles de IL-6 e IL-1β	Oral por 10 días en ratón	50, 100 o 200 mg/kg	(Zhao <i>et al.</i> , 2013)
Hesperetina	↓ Expresión de iNOS, COX-2, TNF-α y NF-κβ	<i>In vitro</i> en células RAW264.7	100 μM	(He <i>et al.</i> , 2018)
	↓ Expresión de CD45 y TNF-α	Oral por 10 días en ratas	100 mg/Kg por vía oral por 10 días	(Polat & Karaboga, 2019)
	↓ Niveles de mRNA IL-1β y TNF-α	Co-cultivo de células RAW264.7 y Caco-2	100 μM	(Zhang <i>et al.</i> , 2020)
	↓ Expresión de IL-6, IL-18, IL-1β y TNF-α	Inyección intraperitoneal por 7 días en ratones	20 mg/kg,	
	↓ Expresión de IL-6 e IL-1β mRNA	<i>In vitro</i> en células Caco-2	20 o 40 μg/mL	(Guo <i>et al.</i> , 2020)
	↓ Niveles de TNF-α e IL-6 y actividad de MPO ↑ IL-10 y población de Tregs	Oral por 13 días en ratones	10, 20, o 40 mg/kg	
	↓ Nivel de IL-6, contenido y actividad de MDA y MPO	Oral por 7 días en ratones	10, 40 o 80 mg/kg	

### DISCUSIÓN

El CAC se enmarca en el cáncer colorrectal como la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer en todo en el mundo, y como la primera en México (Cancer, 2022; International Agency for Research on Cancer, 2022). Si bien la tasa de mortalidad e incidencia está disminuyendo gradualmente en países occidentales, en países con economías emergentes como los de Latinoamérica, van en aumento (Andrade-Meza *et al.*, 2023). Particularmente, el CAC asociado a la inflamación crónica del colon se evitaría al establecer estrategias de tratamiento accesibles a la población. Los flavonoides han sido sugeridos como reguladores de la inflamación intestinal, por lo tanto, la comprensión integral de sus efectos reguladores es esencial para la construcción de soluciones terapéuticas.

Como se mostró, la regulación de la inflamación al utilizar a los flavonoides puede tener efectos complejos, y/o bidireccionales. Por lo que el uso inapropiado de ellos como tratamiento en el CAC sería contraproducente. Esta revisión proporciona una base con sustento bibliográfico riguroso para el uso clínico racional y cronológico de los flavonoides en los procesos inflamatorios asociados al colon.

### CONCLUSIONES

Las observaciones obtenidas a partir de esta revisión sugieren que:

- 1) La administración de flavonoides *se recomienda como tratamiento preventivo en sujetos de alto riesgo, y/o como cotratamiento en la colitis inflamatoria y en la colitis ulcerativa.*
- 2) La administración de flavonoides *no se recomienda como tratamiento para CAC con tumores establecidos y/o avanzados (etapas I y II) debido que pueden suprimir procesos inflamatorios esenciales para contener la diseminación y metástasis del tumor.*

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la M. en C. Imelda Juárez Avelar por el apoyo y sugerencias realizadas al presente trabajo y la contribución de los autores Óscar NietoYáñez y Sonia H. Navia en la revisión del manuscrito. Sonia H. Navia recibió apoyo del programa de Estancias Posdoctorales por México, 2024, SECIHTI), CVU 537911 y Oscar Nieto-Yáñez del Programa de Becas Posdoctorales, DGAPA-UNAM, México.

## REFERENCIAS

- Abboud, P. A., Hake, P. W., Burroughs, T. J., Odoms, K., O'Connor, M., Mangeshkar, P. & Zingarelli, B. (2008). Therapeutic effect of epigallocatechin-3-gallate in a mouse model of colitis. *Eur. J. Pharmacol.*, **579(1-3)**, 411-417. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.10.053>
- Abron, J. D., Singh, N. P., Price, R. L., Nagarkatti, M., Nagarkatti, P. S. & Singh, U. P. (2018). Genistein induces macrophage polarization and systemic cytokine to ameliorate experimental colitis. *PLoS One*, **13(7)**, e0199631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199631>
- Achitei, D., Ciobica, A., Balan, G., Gologan, E., Stanciu, C. & Stefanescu, G. (2013). Different profile of peripheral antioxidant enzymes and lipid peroxidation in active and non-active inflammatory bowel disease patients. *Dig. Dis. Sci.*, **58(5)**, 1244-1249. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2510-z>
- Al-Rejaie, S. S., Abuhashish, H. M., Al-Enazi, M. M., Al-Assaf, A. H., Parmar, M. Y. & Ahmed, M. M. (2013). Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *World J. Gastroenterol.*, **19(34)**, 5633-5644. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i34.5633>
- Andrade-Meza, A., Arias-Romero, L. E., Armas-López, L., Ávila-Moreno, F., Chirino, Y. I., Delgado-Buenrostro, N. L., García-Castillo, V., Gutiérrez-Cirlos, E. B., Juárez-Avelar, I., Leon-Cabrera, S., Mendoza-Rodríguez, M. G., Olguín, J. E., Perez-Lopez, A., Pérez-Plasencia, C., Reyes, J. L., Sánchez-Pérez, Y., Terrazas, L. I., Vaca-Paniagua, F., Villamar-Cruz, O. & Rodríguez-Sosa, M. (2023). Mexican Colorectal Cancer Research Consortium (MEX-CCRC): Etiology, Diagnosis/Prognosis, and Innovative Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, **24(3)**, 2115. <https://doi.org/10.3390/ijms24032115>
- Azuma, T., Shigeshiro, M., Kodama, M., Tanabe, S. & Suzuki, T. (2013). Supplemental naringenin prevents intestinal barrier defects and inflammation in colitic mice. *J. Nutr.*, **143(6)**, 827-834. <https://doi.org/10.3945/jn.113.174508>
- Bellomo, C., Caja, L., Moustakas, A., Bellomo, C., Caja, L. & Moustakas, A. (2016). Transforming growth factor  $\beta$  as regulator of cancer stemness and metastasis. *British Journal of Cancer*, **115(7)** 761-769. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.255>
- Bian, Y., Liu, P., Zhong, J., Hu, Y., Zhuang, S., Fan, K. & Liu, Z. (2018). Quercetin Attenuates Adhesion Molecule Expression in Intestinal Microvascular Endothelial Cells by Modulating Multiple Pathways. *Dig. Dis. Sci.*, **63(12)**, 3297-3304. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5221-2>
- Bing, X., Xuelei, L., Wanwei, D., Linlang, L. & Keyan, C. (2017). EGCG Maintains Th1/Th2 Balance and Mitigates Ulcerative Colitis Induced by Dextran Sulfate Sodium through TLR4/MyD88/NF-kappaB Signaling Pathway in Rats. *Can J. Gastroenterol. Hepatol.*, **3057268**. <https://doi.org/10.1155/2017/3057268>
- Cancer, I. A. F. R. (2022). *Cancer Over Time*. Retrieved 01-02-2025 from <https://gco.iarc.fr/overtime/en>
- Cao, R., Wu, X., Guo, H., Pan, X., Huang, R., Wang, G. & Liu, J. (2021). Naringin Exhibited Therapeutic Effects against DSS-Induced Mice Ulcerative Colitis in Intestinal Barrier-Dependent Manner. *Molecules*, **26(21)**, 6604. <https://doi.org/10.3390/molecules26216604>
- Chaen, Y., Yamamoto, Y. & Suzuki, T. (2019). Naringenin promotes recovery from colonic damage through suppression of epithelial tumor necrosis factor-alpha production and induction of M2-type macrophages in colitic mice. *Nutr. Res.*, **64**, 82-92. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.01.004>
- Chen, B., Luo, J., Han, Y., Du, H., Liu, J., He, W., Zhu, J., Xiao, J., Wang, J., Cao, Y., Xiao, H. & Song, M. (2021). Dietary Tangeretin Alleviated Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice via Inhibiting Inflammatory Response, Restoring Intestinal Barrier Function, and Modulating Gut Microbiota. *J. Agric. Food Chem.*, **69(27)**, 7663-7674. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c03046>
- Chen, B., Yang, X., Zhan, M., Chen, Y., Xu, J., Xiao, J., Xiao, H. & Song, M. (2023). Dietary tangeretin improved antibiotic-associated diarrhea in mice by enhancing the intestinal barrier function, regulating the gut microbiota, and metabolic homeostasis. *Food Funct.*, **14(24)**, 10731-10746. <https://doi.org/10.1039/d3fo02998k>
- Chen, Y., Le, T. H., Du, Q., Zhao, Z., Liu, Y., Zou, J., Hua, W., Liu, C. & Zhu, Y. (2019). Genistein protects against DSS-induced colitis by inhibiting NLRP3 inflammasome via TGR5-cAMP signaling. *Int. Immunopharmacol.*, **71**, 144-154. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.021>
- Contreras, T. C., Ricciardi, E., Cremonini, E. & Oteiza, P. I. (2015). (-)-Epicatechin in the prevention of tumor necrosis alpha-induced loss of Caco-2 cell barrier integrity. *Arch. Biochem. Biophys.*, **573**, 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2015.01.024>
- Cui, L., Feng, L., Zhang, Z. H. & Jia, X. B. (2014). The anti-inflammation effect of baicalin on experimental colitis through inhibiting TLR4/NF-kappaB pathway activation. *Int. Immunopharmacol.*, **23(1)**, 294-303. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.09.005>
- Dai, S. X., Zou, Y., Feng, Y. L., Liu, H. B. & Zheng, X. B. (2012). Baicalin down-regulates the expression of macrophage migration inhibitory factor (MIF) effectively for rats with ulcerative colitis. *Phytother. Res.*, **26(4)**, 498-504. <https://doi.org/10.1002/ptr.3581>
- Dempke, W., Rie, C., Grothey, A. & Schmoll, H. J. (2001). Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, **127(7)**, 411-417. <https://doi.org/10.1007/s004320000225>
- Dodda, D., Chhajed, R. & Mishra, J. (2014). Protective effect of quercetin against acetic acid induced inflammatory bowel disease (IBD) like symptoms in rats: possible morphological and biochemical alterations. *Pharmacol Rep.*, **66(1)**, 169-173. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2013.08.013>



- Dodda, D., Chhajed, R., Mishra, J. & Padhy, M. (2014). Targeting oxidative stress attenuates trinitrobenzene sulphonic acid induced inflammatory bowel disease like symptoms in rats: role of quercetin. *Indian J. Pharmacol.*, **46(3)**, 286-291. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.132160>
- Dong, J., Chen, Y., Yang, F., Zhang, W., Wei, K., Xiong, Y., Wang, L., Zhou, Z., Li, C., Wang, J. & Chen, D. (2021). Naringin Exerts Therapeutic Effects on Mice Colitis: A Study Based on Transcriptomics Combined With Functional Experiments. *Front. Pharmacol.*, **12**, 729414. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.729414>
- Dong, Y., Hou, Q., Lei, J., Wolf, P. G., Ayansola, H. & Zhang, B. (2020). Quercetin Alleviates Intestinal Oxidative Damage Induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> via Modulation of GSH: *In Vitro* Screening and *In Vivo* Evaluation in a Colitis Model of Mice. *ACS Omega*, **5(14)**, 8334-8346. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00804>
- Dou, W., Zhang, J., Sun, A., Zhang, E., Ding, L., Mukherjee, S., Wei, X., Chou, G., Wang, Z. & Mani, S. (2013). Protective effect of naringenin against experimental colitis via suppression of Toll-like receptor 4/NF-kappaB signalling. *Br. J. Nutr.*, **110(4)**, 599-608. <https://doi.org/10.1017/S0007114512005594>
- Drabsch, Y. & ten Dijke, P. (2012). TGF-beta signalling and its role in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev.*, **31(3-4)**, 553-568. <https://doi.org/10.1007/s10555-012-9375-7>
- Du, Y., Ding, H., Vanarsa, K., Soomro, S., Baig, S., Hicks, J. & Mohan, C. (2019). Low dose Epigallocatechin Gallate Alleviates Experimental Colitis by Subduing Inflammatory Cells and Cytokines, and Improving Intestinal Permeability. *Nutrients*, **11(8)**, 1743. <https://doi.org/10.3390/nu11081743>
- Egert, S. & Rimbach, G. (2011). Which sources of flavonoids: complex diets or dietary supplements? *Adv. Nutr.*, **2(1)**, 8-14. <https://doi.org/10.3945/an.110.000026>
- Elhefnawy, E. A., Zaki, H. F., El Maraghy, N. N., Ahmed, K. A. & Abd El-Haleim, E. A. (2023). Genistein and/or sulfasalazine ameliorate acetic acid-induced ulcerative colitis in rats via modulating INF-gamma/JAK1/STAT1/IRF-1, TLR-4/NF-kappaB/IL-6, and JAK2/STAT3/COX-2 crosstalk. *Biochem. Pharmacol.*, **214**, 115673. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2023.115673>
- Esh, C. J., Christmas, B. C. R., Mauger, A. R. & Taylor, L. (2021). Pharmacological hypotheses: Is acetaminophen selective in its cyclooxygenase inhibition? *Pharmacol. Res. Perspect.*, **9(4)**, e00835. <https://doi.org/10.1002/prp2.835>
- Eun, S. H., Woo, J. T. & Kim, D. H. (2017). Tangeretin Inhibits IL-12 Expression and NF-kappaB Activation in Dendritic Cells and Attenuates Colitis in Mice. *Planta Med.*, **83(6)**, 527-533. <https://doi.org/10.1055/s-0042-119074>
- Evans, C., Dalglish, A. G. & Kumar, D. (2006). Review article: immune suppression and colorectal cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **24(8)**, 1163-1177. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03075.x>
- Fan, W., Zhang, S., Wu, Y., Lu, T., Liu, J., Cao, X., Liu, S., Yan, L., Shi, X., Liu, G., Huang, C. & Song, S. (2021). Genistein-Derived ROS-Responsive Nanoparticles Relieve Colitis by Regulating Mucosal Homeostasis. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **13(34)**, 40249-40266. <https://doi.org/10.1021/acsaami.1c09215>
- Fantini, M. C. & Guadagni, I. (2021). From inflammation to colitis-associated colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Pathogenesis and impact of current therapies. *Dig. Liver. Dis.*, **53(5)**, 558-565. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.01.012>
- Filmus, J. & Kerbel, R. S. (1993). Development of resistance mechanisms to the growth-inhibitory effects of transforming growth factor-beta during tumor progression. *Current Opinion in Oncology*, **5(1)**, 123-9.
- Franza, L., Carusi, V., Nucera, E. & Pandolfi, F. (2021). Luteolin, inflammation and cancer: Special emphasis on gut microbiota. *Biofactors*, **47(2)**, 181-189. <https://doi.org/10.1002/biof.1710>
- Fu, R., Liu, S., Zhu, M., Zhu, J. & Chen, M. (2023). Apigenin reduces the suppressive effect of exosomes derived from irritable bowel syndrome patients on the autophagy of human colon epithelial cells by promoting ATG14. *World J. Surg. Oncol.*, **21(1)**, 95. <https://doi.org/10.1186/s12957-023-02963-5>
- Gerges, S. H., Tolba, M. F., Elsherbiny, D. A. & El-Demerdash, E. (2020). The natural flavonoid galangin ameliorates dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis in mice: Effect on Toll-like receptor 4, inflammation and oxidative stress. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, **127(1)**, 10-20. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13388>
- Gil-Cardoso, K., Ginés, I., Pinent, M., Ardévol, A., Blay, M. & Terra, X. (2016). Effects of flavonoids on intestinal inflammation, barrier integrity and changes in gut microbiota during diet-induced obesity | Nutrition Research Reviews | Cambridge Core. *Nutrition Research Reviews*, **29(2)**, 234-248. <https://doi.org/10.1017/S0954422416000159>
- Gros, B. & Kaplan, G. G. (2023). Ulcerative Colitis in Adults: A Review. *JAMA*, **330(10)**, 951-965. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.15389>
- Guazelli, C. F., Fattori, V., Colombo, B. B., Georgetti, S. R., Vicentini, F. T., Casagrande, R., Baracat, M. M. & Verri, W. A., Jr. (2013). Quercetin-loaded microcapsules ameliorate experimental colitis in mice by anti-inflammatory and antioxidant mechanisms. *J. Nat. Prod.*, **76(2)**, 200-208. <https://doi.org/10.1021/np300670w>
- Guo, G., Shi, W., Shi, F., Gong, W., Li, F., Zhou, G. & She, J. (2019). Anti-inflammatory effects of eriocitrin against the dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in murine model. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **33(11)**, e22400. <https://doi.org/10.1002/jbt.22400>
- Guo, K., Ren, J., Gu, G., Wang, G., Gong, W., Wu, X., Ren, H., Hong, Z. & Li, J. (2020). Hesperidin Protects Against Intestinal Inflammation by Restoring Intestinal Barrier



- Function and Up-Regulating Treg Cells. *Mol. Nutr. Food Res.*, **64**(10), e1970058. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201970058>
- He, W., Li, Y., Liu, M., Yu, H., Chen, Q., Chen, Y., Ruan, J., Ding, Z., Zhang, Y. & Wang, T. (2018). Citrus aurantium L. and Its Flavonoids Regulate TNBS-Induced Inflammatory Bowel Disease through Anti-Inflammation and Suppressing Isolated Jejunum Contraction. *Int. J. Mol. Sci.*, **19**(10), 3057. <https://doi.org/10.3390/ijms19103057>
- Hu, L., Wu, C., Zhang, Z., Liu, M., Maruthi Prasad, E., Chen, Y. & Wang, K. (2019). Pinocembrin Protects Against Dextran Sulfate Sodium-Induced Rats Colitis by Ameliorating Inflammation, Improving Barrier Function and Modulating Gut Microbiota. *Front. Physiol.*, **10**, 908. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00908>
- Hu, Y., Guan, X., He, Z., Xie, Y., Niu, Z., Zhang, W., Wang, A., Zhang, J., Si, C., Li, F. & Hu, W. (2023). Apigenin-7-O-glucoside alleviates DSS-induced colitis by improving intestinal barrier function and modulating gut microbiota. *Journal of Functional Foods*, **104**, 105499. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2023.105499>
- Iftikhar, M., Iftikhar, A., Zhang, H., Gong, L. & Wang, J. (2020). Transport, metabolism and remedial potential of functional food extracts (FFE) in Caco-2 cells monolayer: A review. *Food Research International*, **136**, 109240. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109240>
- International Agency for Research on Cancer, W. H. O. (2022). *Cancer Tomorrow*. Retrieved 01-17-2025 from <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en>
- Jeffrey, K. L., Camps, M., Rommel, C. & Mackay, C. R. (2007). Targeting dual-specificity phosphatases: manipulating MAP kinase signalling and immune responses. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **6**(5), 391-403. <https://doi.org/10.1038/nrd2289>
- Ji, G., Zhang, Y., Yang, Q., Cheng, S., Hao, J., Zhao, X. & Jiang, Z. (2012). Genistein suppresses LPS-induced inflammatory response through inhibiting NF-kappaB following AMP kinase activation in RAW 264.7 macrophages. *PLoS One*, **7**(12), e53101. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053101>
- Jia, Q., Fang, S., Yang, R., Ling, Y., Mehmood, S., Ni, H. & Gao, Q. (2024). Genistein alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice through modulation of intestinal microbiota and macrophage polarization. *Eur. J. Nutr.*, **63**(5), 1877-1888. <https://doi.org/10.1007/s00394-024-03391-1>
- Jin, C., Liu, J., Jin, R., Yao, Y., He, S., Lei, M. & Peng, X. (2022). Linarin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in C57BL/6J mice via the improvement of intestinal barrier, suppression of inflammatory responses and modulation of gut microbiota. *Food Funct.*, **13**(20), 10574-10586. <https://doi.org/10.1039/d2fo02128e>
- Kaufmann, H. J. & Taubin, H. L. (1987). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. *Ann. Intern. Med.*, **107**(4), 513-516. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-4-513>
- Kis, B., Snipes, J. A., Isse, T., Nagy, K. & Busija, D. W. (2003). Putative cyclooxygenase-3 expression in rat brain cells. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **23**(11), 1287-1292. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000090681.07515.81>
- Kojima, M., Morisaki, T., Uchiyama, A., Doi, F., Mibu, R., Katano, M. & Tanaka, M. (2001). Association of enhanced cyclooxygenase-2 expression with possible local immunosuppression in human colorectal carcinomas. *Ann. Surg. Oncol.*, **8**(5), 458-465. <https://doi.org/10.1007/s10434-001-0458-x>
- Kumar, V. S., Rajmane, A. R., Adil, M., Kandhare, A. D., Ghosh, P. & Bodhankar, S. L. (2014). Naringin ameliorates acetic acid induced colitis through modulation of endogenous oxido-nitrosative balance and DNA damage in rats. *J. Biomed. Res.*, **28**(2), 132-145. <https://doi.org/10.7555/JBR.27.20120082>
- Kwon, K. H., Murakami, A., Tanaka, T. & Ohigashi, H. (2005). Dietary rutin, but not its aglycone quercetin, ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice: attenuation of pro-inflammatory gene expression - PubMed. *Biochemical Pharmacology*, **69**(3), 395-406. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.10.015>
- Li, Y. Shen, L. & Luo, H. (2016). Luteolin ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice possibly through activation of the Nrf2 signaling pathway - PubMed. *International Immunopharmacology*, **40**, 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.08.020>
- Li, B. L., Zhao, D. Y., Du, P. L., Wang, X. T., Yang, Q. & Cai, Y. R. (2021). Luteolin alleviates ulcerative colitis through SHP-1/STAT3 pathway. *Inflamm. Res.*, **70**(6), 705-717. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01468-9>
- Li, M. & Weigmann, B. (2023). Effect of a Flavonoid Combination of Apigenin and Epigallocatechin-3-Gallate on Alleviating Intestinal Inflammation in Experimental Colitis Models. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**(22), 16031. <https://doi.org/10.3390/ijms242216031>
- Li, Y. Y., Wang, X. J., Su, Y. L., Wang, Q., Huang, S. W., Pan, Z. F., Chen, Y. P., Liang, J. J., Zhang, M. L., Xie, X. Q., Wu, Z. Y., Chen, J. Y., Zhou, L. & Luo, X. (2022). Baicalein ameliorates ulcerative colitis by improving intestinal epithelial barrier via AhR/IL-22 pathway in ILC3s. *Acta Pharmacol. Sin.*, **43**(6), 1495-1507. <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00781-7>
- Liu, S. H., Lu, T. H., Su, C. C., Lay, I. S., Lin, H. Y., Fang, K. M., Ho, T. J., Chen, K. L., Su, Y. C., Chiang, W. C. & Chen, Y. W. (2014). Lotus leaf (*Nelumbo nucifera*) and its active constituents prevent inflammatory responses in macrophages via JNK/NF-kappaB signaling pathway. *Am. J. Chin. Med.*, **42**(4), 869-889. <https://doi.org/10.1142/S0192415X14500554>
- Magadan-Corpas, P., Perez-Valero, A., Ye, S., Sordon, S., Huszcza, E., Poplonski, J., Villar, C. J. & Lombo, F. (2024). Gut Microbiota and Inflammation Modulation in a Rat Model for Ulcerative Colitis after the Intraperitoneal

- Administration of Apigenin, Luteolin, and Xanthohumol. *Int. J. Mol. Sci.*, **25(6)**, 3236. <https://doi.org/10.3390/ijms25063236>
- Marquez-Flores, Y. K., Villegas, I., Cardeno, A., Rosillo, M. A. & Alarcon-de-la-Lastra, C. (2016). Apigenin supplementation protects the development of dextran sulfate sodium-induced murine experimental colitis by inhibiting canonical and non-canonical inflammasome signaling pathways. *J. Nutr. Biochem.*, **30**, 143-152. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.12.002>
- Marzocchella, L., Fantini, M., Benvenuto, M., Masuelli, L., Tresoldi, I., Modesti, A. & Bei, R. (2011). Dietary flavonoids: molecular mechanisms of action as anti-inflammatory agents. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.*, **5(3)**, 200-220. <https://doi.org/10.2174/187221311797264937>
- Morimoto, M., Watanabe, T., Yamori, M., Takebe, M. & Wakatsuki, Y. (2009). Isoflavones regulate innate immunity and inhibit experimental colitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **24(6)**, 1123-1129. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2008.05714.x>
- Nakase, H., Sato, N., Mizuno, N. & Ikawa, Y. (2022). The influence of cytokines on the complex pathology of ulcerative colitis. *Autoimmun. Rev.*, **21(3)**, 103017. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.103017>
- Nishitani, Y., Yamamoto, K., Yoshida, M., Azuma, T., Kanazawa, K., Hashimoto, T. & Mizuno, M. (2013). Intestinal anti-inflammatory activity of luteolin: role of the aglycone in NF-kappaB inactivation in macrophages co-cultured with intestinal epithelial cells. *Biofactors*, **39(5)**, 522-533. <https://doi.org/10.1002/biof.1091>
- Park, M. Y., Ji, G. E. & Sung, M. K. (2012). Dietary kaempferol suppresses inflammation of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Dig. Dis. Sci.*, **57(2)**, 355-363. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1883-8>
- Pavlick, K. P., Laroux, F. S., Fuseler, J., Wolf, R. E., Gray, L., Hoffman, J. & Grisham, M. B. (2002). Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease. *Free Radic. Biol. Med.*, **33(3)**, 311-322. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00853-5](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00853-5)
- Pena-Romero, A. C. & Orenes-Pinero, E. (2022). Dual Effect of Immune Cells within Tumour Microenvironment: Pro- and Anti-Tumour Effects and Their Triggers. *Cancers (Basel)*, **14(7)**, 1681. <https://doi.org/10.3390/cancers14071681>
- Peralta-Zaragoza, O., Lagunas-Martinez, A. & Madrid-Marina, V. (2001). Factor de crecimiento transformante beta-1: estructura, función y mecanismos de regulación en cáncer. *Salud Pública de México*, **43(4)**, 340-351.
- Piechota-Polanczyk, A. & Fichna, J. (2014). Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **387(7)**, 605-620. <https://doi.org/10.1007/s00210-014-0985-1>
- Polat, F. R. & Karaboga, I. (2019). Immunohistochemical examination of anti-inflammatory and anti-apoptotic effects of hesperetin on trinitrobenzene sulfonic acid induced colitis in rats. *Biotech. Histochem.*, **94(3)**, 151-158. <https://doi.org/10.1080/10520295.2018.1530454>
- Porath, D., Riegger, C., Drewe, J. & Schwager, J. (2005). Epigallocatechin-3-gallate impairs chemokine production in human colon epithelial cell lines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **315(3)**, 1172-1180. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.090167>
- Poritz, L. S., Harris, L. R., 3rd, Kelly, A. A. & Koltun, W. A. (2011). Increase in the tight junction protein claudin-1 in intestinal inflammation. *Dig. Dis. Sci.*, **56(10)**, 2802-2809. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1688-9>
- Qu, X., Li, Q., Song, Y., Xue, A., Liu, Y., Qi, D. & Dong, H. (2020). Potential of myricetin to restore the immune balance in dextran sulfate sodium-induced acute murine ulcerative colitis. *J. Pharm. Pharmacol.*, **72(1)**, 92-100. <https://doi.org/10.1111/jphp.13197>
- Radulovic, K., Normand, S., Rehman, A., Delanoye-Crespin, A., Chatagnon, J., Delacre, M., Waldschmitt, N., Poulin, L. F., Iovanna, J., Ryffel, B., Rosenstiel, P. & Chamailard, M. (2018). A dietary flavone confers communicable protection against colitis through NLRP6 signaling independently of inflammasome activation. *Mucosal Immunol.*, **11(3)**, 811-819. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.87>
- Ran, Z. H., Chen, C. & Xiao, S. D. (2008). Epigallocatechin-3-gallate ameliorates rats colitis induced by acetic acid. *Biomed. Pharmacother.*, **62(3)**, 189-196. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2008.02.002>
- Ren, J., Yue, B., Wang, H., Zhang, B., Luo, X., Yu, Z., Zhang, J., Ren, Y., Mani, S., Wang, Z. & Dou, W. (2020). Acacetin Ameliorates Experimental Colitis in Mice via Inhibiting Macrophage Inflammatory Response and Regulating the Composition of Gut Microbiota. *Front. Physiol.*, **11**, 577237. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.577237>
- Rezaie, A., Parker, R. D. & Abdollahi, M. (2007). Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause? *Dig. Dis. Sci.*, **52(9)**, 2015-2021. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9622-2>
- Riemschneider, S., Hoffmann, M., Slanina, U., Weber, K., Hauschildt, S. & Lehmann, J. (2021). Indol-3-Carbinol and Quercetin Ameliorate Chronic DSS-Induced Colitis in C57BL/6 Mice by AhR-Mediated Anti-Inflammatory Mechanisms. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **18(5)**, 2262. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052262>
- Sahu, B. D., Kumar, J. M. & Sistla, R. (2016). Fisetin, a dietary flavonoid, ameliorates experimental colitis in mice: Relevance of NF-kappaB signaling. *J. Nutr. Biochem.*, **28**, 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.10.004>
- Sanchez-Munoz, F., Dominguez-Lopez, A. & Yamamoto-Furusho, J. K. (2008). Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.*, **14(27)**, 4280-4288. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.4280>
- Sangaraju, R., Nalban, N., Alavala, S., Rajendran, V., Jerald, M. K. & Sistla, R. (2019). Protective effect of galangin against dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis

- in Balb/c mice. *Inflamm. Res.*, **68(8)**, 691-704. <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01252-w>
- Schwanke, R. C., Marcon, R., Meotti, F. C., Bento, A. F., Dutra, R. C., Pizzollatti, M. G. & Calixto, J. B. (2013). Oral administration of the flavonoid myricitrin prevents dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice through modulation of PI3K/Akt signaling pathway. *Mol. Nutr. Food. Res.*, **57(11)**, 1938-1949. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201300134>
- Seibel, J., Molzberger, A. F., Hertrampf, T., Laudenbach-Leschowski, U. & Diel, P. (2009). Oral treatment with genistein reduces the expression of molecular and biochemical markers of inflammation in a rat model of chronic TNBS-induced colitis. *Eur. J. Nutr.*, **48(4)**, 213-220. <https://doi.org/10.1007/s00394-009-0004-3>
- Sergent, T., Piront, N., Meurice, J., Toussaint, O. & Schneider, Y. J. (2010). Anti-inflammatory effects of dietary phenolic compounds in an *in vitro* model of inflamed human intestinal epithelium. *Chem. Biol. Interact.*, **188(3)**, 659-667. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.08.007>
- Shafik, N. M., Gaber, R. A., Mohamed, D. A. & Ebeid, A. M. (2019). Hesperidin modulates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in rats: Targeting sphingosine kinase-1- sphingosine 1 phosphate signaling pathway, mitochondrial biogenesis, inflammation, and apoptosis. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, **33(6)**, e22312. <https://doi.org/10.1002/jbt.22312>
- Shah, S. C. & Itzkowitz, S. H. (2022). Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management. *Gastroenterology*, **162(3)**, 715-730 e713. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.035>
- Sharma, A., Tirpude, N. V., Kumari, M. & Padwad, Y. (2021). Rutin prevents inflammation-associated colon damage via inhibiting the p38/MAPKAPK2 and PI3K/Akt/GSK3beta/NF-kappaB signalling axes and enhancing splenic Tregs in DSS-induced murine chronic colitis. *Food Funct.*, **12(18)**, 8492-8506. <https://doi.org/10.1039/d1fo01557e>
- Shen, J., Cheng, J., Zhu, S., Zhao, J., Ye, Q., Xu, Y., Dong, H. & Zheng, X. (2019). Regulating effect of baicalin on IKK/IkB/NF-kB signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis. *Int. Immunopharmacol*, **73**, 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.04.052>
- Shen, J., Li, N. & Zhang, X. (2019). Daidzein Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Experimental Colitis in Mice by Regulating NF-kappaB Signaling. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.*, **38(1)**, 29-39. <https://doi.org/10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.2018027531>
- Shen, N., Wang, T., Gan, Q., Liu, S., Wang, L. & Jin, B. (2022). Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food Chem.*, **383**, 132531. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132531>
- Shin, E. K., Kwon, H. S., Kim, Y. H., Shin, H. K. & Kim, J. K. (2009). Chrysin, a natural flavone, improves murine inflammatory bowel diseases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **381(4)**, 502-507. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.02.071>
- Terabe, M., Park, J. M. & Berzofsky, J. A. (2004). Role of IL-13 in regulation of anti-tumor immunity and tumor growth. *Cancer Immunol. Immunother.*, **53(2)**, 79-85. <https://doi.org/10.1007/s00262-003-0445-0>
- Veza, T., Rodriguez-Nogales, A., Algieri, F., Utrilla, M. P., Rodriguez-Cabezas, M. E. & Galvez, J. (2016). Flavonoids in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Nutrients*, **8(4)**, 211. <https://doi.org/10.3390/nu8040211>
- Vukelic, I., Detel, D., Baticic, L., Potocnjak, I. & Domitrovic, R. (2020). Luteolin ameliorates experimental colitis in mice through ERK-mediated suppression of inflammation, apoptosis and autophagy. *Food Chem. Toxicol.*, **145**, 111680. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111680>
- Wang, H., Huang, X., Xia, S., Chen, C., Chen, X., Zhang, Y., Farag, M. A., Xiao J. & Nie, S. (2023). Celery soluble dietary fiber antagonizes flavonoids ameliorative effect on dextran-sodium-sulfate-induced colitis in mice. *J. Adv. Res.*, **52**, 73-88. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2023.01.013>
- Wang, J., Li, D., Cang, H. & Guo, B. (2019). Crosstalk between cancer and immune cells: Role of tumor-associated macrophages in the tumor microenvironment. *Cancer Med.*, **8(10)**, 4709-4721. <https://doi.org/10.1002/cam4.2327>
- Wang, L., Li, M., Gu, Y., Shi, J., Yan, J., Wang, X., Li B, Wang, B., Zhong, W. & Cao, H. (2024). Dietary flavonoids-microbiota crosstalk in intestinal inflammation and carcinogenesis. *J. Nutr. Biochem.*, **125**, 109494. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2023.109494>
- Wang, S., Cao, M., Xu, S., Shi, J., Mao, X., Yao, X. & Liu, C. (2020). Luteolin Alters Macrophage Polarization to Inhibit Inflammation. *Inflammation*, **43(1)**, 95-108. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01099-7>
- Weng, C. J. & Yen, G. C. (2012). Flavonoids, a ubiquitous dietary phenolic subclass, exert extensive *in vitro* anti-invasive and *in vivo* anti-metastatic activities. *Cancer Metastasis Rev.*, **31(1-2)**, 323-351. <https://doi.org/10.1007/s10555-012-9347-y>
- Wijnands, A. M., de Jong, M. E., Lutgens, M., Hoentjen, F., Elias, S. G., Oldenburg, B. & Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). (2021). Prognostic Factors for Advanced Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, **160(5)**, 1584-1598. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.12.036>
- Xu, L., Yang, Z. L., Li, P. & Zhou, Y. Q. (2009). Modulating effect of Hesperidin on experimental murine colitis induced by dextran sulfate sodium. *Phytomedicine*, **16(10)**, 989-995. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.02.021>
- Xu, Z., Wei, C., Zhang, R. U., Yao, J., Zhang, D. & Wang, L. (2015). Epigallocatechin-3-gallate-induced inhibition of interleukin-6 release and adjustment of the regulatory T/T helper 17 cell balance in the treatment of colitis in mice. *Exp. Ther. Med.*, **10(6)**, 2231-2238. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2824>



- Xuan, H., Ou, A., Hao, S., Shi, J. & Jin, X. (2020). Galangin Protects against Symptoms of Dextran Sodium Sulfate-induced Acute Colitis by Activating Autophagy and Modulating the Gut Microbiota. *Nutrients*, **12**(2), 347. <https://doi.org/10.3390/nu12020347>
- Xue, J., Yu, X., Xue, L., Ge, X., Zhao, W. & Peng, W. (2019). Intrinsic beta-catenin signaling suppresses CD8(+) T-cell infiltration in colorectal cancer. *Biomed. Pharmacother.*, **115**, 108921. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108921>
- Xue, J. C., Yuan, S., Meng, H., Hou, X. T., Li, J., Zhang, H. M., Chen, L. L., Zhang, C. H., & Zhang, Q. G. (2023). The role and mechanism of flavonoid herbal natural products in ulcerative colitis. *Biomed. Pharmacother.*, **158**, 114086. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114086>
- Yao, J., Liu, T., Chen, R. J., Liang, J., Li, J. & Wang, C. G. (2020). Sphingosine-1-phosphate signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway contributes to baicalin-mediated inhibition of dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice. *Chin. Med. J. (Engl.)*, **133**(3), 292-300. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000627>
- Yoshiro, I., Kenji, K. & Yoshiharu, S. (2019). Transforming Growth Factor- $\beta$  Signaling Pathway in Colorectal Cancer and Its Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**(23), 5822. <https://doi.org/10.3390/ijms20235822>
- Yu, F. Y., Huang, S. G., Zhang, H. Y., Ye, H., Chi, H. G., Zou, Y., Lv, R. X. & Zheng, X. B. (2014). Effects of baicalin in CD4+ CD29+ T cell subsets of ulcerative colitis patients. *World J. Gastroenterol.*, **20**(41), 15299-15309. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i41.15299>
- Yue, B., Ren, J., Yu, Z., Luo, X., Ren, Y., Zhang, J., Mani S, Wang, Z. & Dou, W. (2020). Pinoembrin alleviates ulcerative colitis in mice via regulating gut microbiota, suppressing TLR4/MD2/NF-kappaB pathway and promoting intestinal barrier. *Biosci. Rep.*, **40**(7), BSR20200986. <https://doi.org/10.1042/BSR20200986>
- Zhang, H., Deng, A., Zhang, Z., Yu, Z., Liu, Y., Peng, S., Wu, L., Qin, H. & Wang, W. (2016). The protective effect of epicatechin on experimental ulcerative colitis in mice is mediated by increasing antioxidation and by the inhibition of NF-kappaB pathway. *Pharmacol. Rep.*, **68**(3), 514-520. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.12.011>
- Zhang, J., Lei, H., Hu, X. & Dong, W. (2020). Hesperetin ameliorates DSS-induced colitis by maintaining the epithelial barrier via blocking RIPK3/MLKL necroptosis signaling. *Eur. J. Pharmacol.*, **873**, 172992. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172992>
- Zhang, Y., Johnson, A. C., Su, C., Zhang, M., Jurgens, M. D., Shi, Y. & Lu, Y. (2017). Which persistent organic pollutants in the rivers of the Bohai Region of China represent the greatest risk to the local ecosystem? *Chemosphere*, **178**, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.137>
- Zhao, J., Hong, T., Dong, M., Meng, Y. & Mu, J. (2013). Protective effect of myricetin in dextran sulphate sodium-induced murine ulcerative colitis. *Mol. Med. Rep.*, **7**(2), 565-570. <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.1225>
- Zhou, R. W., Harpaz, N., Itzkowitz, S. H. & Parsons, R. E. (2023). Molecular mechanisms in colitis-associated colorectal cancer. *Oncogenesis*, **12**(1), 48. <https://doi.org/10.1038/s41389-023-00492-0>
- Zhu, L., Shen, H., Gu, P. Q., Liu, Y. J., Zhang, L. & Cheng, J. F. (2020). Baicalin alleviates TNBS-induced colitis by inhibiting PI3K/AKT pathway activation. *Exp. Ther. Med.*, **20**(1), 581-590. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8718>
- Zhu, L., Xu, L. Z., Zhao, S., Shen, Z. F., Shen, H. & Zhan, L. B. (2020). Protective effect of baicalin on the regulation of Treg/Th17 balance, gut microbiota and short-chain fatty acids in rats with ulcerative colitis. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **104**(12), 5449-5460. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10527-w>
- Zhu, W., Jin, Z., Yu, J., Liang, J., Yang, Q., Li, F., Shi, X., Zhu, X. & Zhang, X. (2016). Baicalin ameliorates experimental inflammatory bowel disease through polarization of macrophages to an M2 phenotype. *Int. Immunopharmacol.*, **35**, 119-126. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.03.030>
- Zou, Y., Dai, S. X., Chi, H. G., Li, T., He, Z. W., Wang, J., Ye, C. G., Huang, G. L., Zhao, B., Li, W. Y., Wan, Z., Feng, J. S. & Zheng, X. B. (2015). Baicalin attenuates TNBS-induced colitis in rats by modulating the Th17/Treg paradigm. *Arch. Pharm. Res.*, **38**(10), 1873-1887. <https://doi.org/10.1007/s12272-014-0486-2>
- Zuo, T., Yue, Y., Wang, X., Li, H. & Yan, S. (2021). Luteolin Relieved DSS-Induced Colitis in Mice via HMGB1-TLR-NF-kappaB Signaling Pathway. *Inflammation*, **44**(2), 570-579. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01354-2>