



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA
INFLAMATORIA.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N O D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ARMANDO CABALLERO TATE

TUTORA: Dra. GLORIA GUTIERREZ VENEGAS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Agradecimientos.

- A la Universidad Nacional Autónoma de México, la máxima casa de estudios con la que estaré comprometido cada día de mi práctica profesional.
- Al Laboratorio de Bioquímica de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Odontología por su infraestructura y la capacidad de sus profesionales siempre dispuestos a ayudar y asesorar.
- - A la tutora **Gloria Gutiérrez-Venegas**, por el tiempo dedicado en la búsqueda de información, por compartir sus conocimientos, por la lectura, selección y análisis de la información y en la escritura del documento.
- **A la Cirujana Dentista Marisol Rosas Martínez**, por su contribución en la revisión crítica del documento y sus comentarios. Así mismo, por su experiencia en el ámbito de investigación sobre el contenido temático de esta Tesina.
- A la C. **Laura Fabiola Ortiz Miranda**, por su apoyo en la revisión de la tesina, así como por su contribución en la revisión de bibliografía.
- Al C. **Manuel Alejandro Sánchez Carballido**, por su apoyo en la elaboración de gráficos y tablas para la presente Tesina.
- Al C. **Roberto León Contreras Astudillo**, por su colaboración en la edición de tablas para la presente.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Dedicatorias

A mis padres Armando y Lilly

Por la paciencia, el amor, el apoyo, por esa lucha incansable para que siempre sea mejor cada día! Se que hubo momentos malos y otros no tanto, pero, a pesar de cualquier obstáculo ustedes siempre me enseñaron que existe una mejor manera de sobrellevar cualquier problema, por esos chistes, por esos consejos, por esas risas! Siempre estaré profundamente agradecido con la vida por haberme bendecido con tal luz en mi vida, Ustedes dos.

A mi hermana Daniela

Por qué el “no” ya lo tengo, y cuando mas oscuridad veo, siempre prendes una fogata para iluminar mi camino... Gracias por ser y por estar cada día de mi vida, sin ti este momento de mi vida seguiría abierto.

A mis abuelas

Por ser mis grandes maestras, cada una en su forma particular, pero, al fin hoy soy como soy gracias a ustedes dos. Desde aquí y desde donde estén siempre sabré que mi camino fue alumbrado por su gran luz. Y hoy no podría sentirme mas feliz y agradecido por tenerlas.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



A mi tutora Gloria Gutiérrez-Venegas

El aprendizaje llega de maneras inexplicables y siempre estaré profundamente agradecido con usted por su paciencia, su tesón y por tantos valores que deseo trabajar en mi vida, porqué la entrega, el amor a la enseñanza y la pasión por la ciencia, son tan solo un par de los muchos adjetivos que admiro de usted, Gracias.

A mi familia

Por qué el apoyo viene de muchas maneras, formas y colores y cada uno, en su exacta esencia, y con todo el amor, me apoyaron a qué este capítulo de mi vida porfin dice: **FIN.**



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Índice de Contenido

Abreviaturas	
Índice de Figuras	
Índice de Tablas	
1. Resumen	11
2. Antecedentes	12
3. Flavonoides	13
3.1. Propiedades Fisico-Químicas	15
4. Luteolina	17
4.1. Estructura Y Propiedades Fisico-Químicas	17
4.2. Estructura Química	19
4.3. Síntesis De Luteolina Y Derivados	20
4.4. Métodos Sintéticos	21
4.5. Absorción, Biodisponibilidad Y Seguridad De Luteolina	22
4.6. Toxicidad De Luteolina	22
4.7. Fuentes De Luteolina	23
4.8. Luteolina Estructura Y Función	24
4.9. Luteolina Funciones Fisiológicas	25
5. Inflamación	27
6. Estudios In Vivo E In Vitro De La Actividad De La Luteolina	28
7. Luteolina En La Regulación De Vías De Transducción De Señales	32
8. Efectos In Vivo De La Actividad Anti-Inflamatoria De La Luteolina	38
9. Efecto De La Luteolina En La Enfermedad Periodontal	42
10. Extractos Vegetales En El Tratamiento De La Enfermedad Periodontal	48
11. Conclusiones	49
12. Referencias	50



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Abreviaturas

AKT, proteína cinasa B

AP-1, proteína activadora 1

ATP, adenosina trifosfato

BMMCs, mastocitos derivados de médula ósea

CCL2, ligando de quimiocinas 2 (motivo C-C)

Células NK, células asesinas naturales

COX-2, enzima ciclooxigenasa-2

CREB, elementos de respuesta a AMPc

CXCL2, ligando de quimiocinas 2 (motivo C-X-C)

ERK1/2, cinasa regulada por señales extracelulares 1 y 2

GFP, proteína verde fluorescente

GSH, glutatión

HAT, histona acetiltransferasas; HDAC, histona deacetilasa; IP-10, proteína 10 inducible por interferón gamma

HMGB1, grupo de alta movilidad B1

HO-1, hemo oxigenasa-1

HSP90, proteína de choque térmico 90

HUVECs, células endoteliales de la vena de cordón umbilical humano

ICAM-1, moléculas de adhesión intercelulares

IFN- β , interferón- β

IKK, cinasa I κ B

iNOS, óxido nítrico sintasa inducible

IL-1 β - interleucina1 β

IRF, factores de regulación del interferón

I κ B, inhibidor de kappa B,



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



JAK, cinasa Janus

JNK, cinasa c-Jun N-terminal

LDH, lactato deshidrogenasa

LPS, lipopolisacárido

LTC₄, leucotrieno C₄

MAPK, proteína cinasa activada por mitógeno

MCP-1, proteína quimioatrayente de monocitos 1

MIP, proteínas inflamatorias de macrófagos

MMP, metaloproteinasas de matriz extracelular

MyD88, respuesta primaria de diferenciación mieloide 88

NFAT, factor nuclear de células T activadas

NF- κ B, factor de transcripción nuclear kappa B

NO, óxido nítrico

PGE₂, prostaglandina E₂

PI3K, fosfatidilinositol 3-cinasa

PKC, proteína cinasa C

PMA, forbol-12-miristato-13-acetato

PRV, Herpesvirus porcino,

ROS, especies reactivas de oxígeno

SIRT1, sirtuína 1 deacetilasa dependiente de NAD

SOCS, supresor de señalización de citocinas

SOD, superóxido dismutasa

Src, proto-oncogene de proteína tirosina cinasa IL-1 β

STAT3, transductor de señal y activador de la transcripción 3

Syk, tirosina cinasa de bazo

TIMP, inhibidores hísticos de metaloproteinasas



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



TLR, receptores tipo Toll

TNF- α , factor de necrosis tumoral - α

TRIF, adaptador que contiene el dominio TIR inductor de interferón; TBK1, cinasa de unión a TANK 1



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Índice de Figuras

Figura 1 Síntesis De Flavonoides	13
Figura 2 Estructura General De Los Flavonoides.....	14
Figura 3 Polifenoles Clasificación Y Estructura	16
Figura 4 Estructura De La Luteolina	19
Figura 5 A) Estructura Química De Luteolina	21
Figura 5 B) Derivados De Cadena Alquílica R1 Y R2	21
Figura 6 Mecanismos De Respuesta Inflamatoria.....	31
Figura 7 Proceso De Invasión Al Cuerpo Por Bacteria Periodontal	45
Figura 8 Microorganismos Asociados A Diferentes Enfermedades	
Sistémicas.....	46



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Índice de Tablas

TABLA I CONTENIDO DE LUTEOLINA (mg/100g)	24
TABLA II USOS ETNOFARMACOLOGICOS DE LA LUTEOLINA	25
TABLA III EFECTO DE LA LUTEOLINA EN ESTUDIOS IN VITRO	35
TABLA IV REGULACION DE MEDIADORES INFLAMATORIOS POR LUTEOLINA (ESTUDIO IN VIVO)	39



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Resumen.

Los flavonoides conforman un amplio grupo de compuestos fenólicos con más de 5000 moléculas caracterizadas hasta la fecha. Proceden del metabolismo secundario de las plantas, dentro de sus actividades biológicas se encuentran sus efectos anti-oxidantes, anti-cancerígenos, anti-inflamatorios, efectos venotónicos y la capacidad de inhibir procesos enzimáticos. Son compuestos fenólicos diaril-propánicos, con estructura C6-C3-C6, presenta dos anillos aromáticos unidos entre sí por una cadena de tres carbonos ciclada a través de un átomo de oxígeno. De acuerdo a sus variaciones estructurales se clasifican en flavonas, flavonoles, flavanos, flavanonas y antocianidinas. Por otra parte, la luteolina es una flavona que presenta actividades anti-inflamatorias y anti-oxidantes y debido a estas propiedades de gran importancia en el ámbito clínico, esta tesina tiene el objetivo de realizar una revisión bibliográfica de los efectos de luteolina en la respuesta anti-inflamatoria. Se utilizó el buscador Pubmed y las palabras clave que se ocuparon para la búsqueda fueron luteolina, estructura, función, respuesta anti-inflamatoria. Se obtuvieron un total de 140 artículos que se categorizaron de acuerdo la ocurrencia y se dividieron en estudios *in vivo* e *in vitro* y tipo celular utilizado y modelo animal. Por otra parte, se evaluó el efecto de luteolina en la investigación en el ámbito de la enfermedad periodontal o microorganismos asociados a la misma, como es bien sabido la enfermedad periodontal, es un proceso inflamatorio del periodonto, tema del que se han publicado 7 artículos del año 2006 a la fecha. Posteriormente, se procedió a su descarga, selección, lectura y análisis mediante una matriz de contenido temático. De la revisión realizada, encontramos que luteolina muestra un amplio espectro biológico a dosis contempladas en el rango micromolar y por sus propiedades físico-químicas se considera un agente promisorio en el tratamiento de diferentes patologías que afectan a los humanos.

Palabras clave: Flavonoides, flavonas, luteolina, extracción, síntesis y propiedades anti-inflamatorias.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Antecedentes.

Diversos estudios señalan que dietas ricas en flavonoides disminuyen el riesgo de padecer cáncer y enfermedades de naturaleza inflamatoria y es por este motivo que por mucho tiempo diversos grupos de investigación se han abocado a estudiar las propiedades físico-químicas de los flavonoides (1). Estas moléculas son metabolitos secundarios de las plantas que muestran una amplia gama de actividades biológicas. En las plantas actúan como pigmentos de las flores, que por su coloración tan llamativa atraen a insectos y favorecen la polinización en las plantas, captan diferentes longitudes de onda de luz, motivo por el cual actúan también filtrando a los rayos ultravioleta y en el combate de hongos de patógenos.

Por otra parte, el consumo de flavonoides presenta un amplio espectro de actividades en el humano. Investigaciones sobre su farmacología en modelos *in vitro*, han mostrado acciones antioxidantes, anti-inflamatorias, antialérgicas, antibióticas, antioxidantes y antitumorales. En estudios *in vivo*, se ha demostrado su actividad anti-oxidante. Entre los flavonoides más estudiados se encuentra el kaempferol tiene actividad antidepresiva; apigenina actúa como inmunosupresor con efectos anti-ansiolíticos y como sedante; quercetina muestra actividad antivírica y inhibe la respuesta inflamatoria. En el ámbito de la odontología se han estudiado los flavonoides en el combate de microorganismos y en la formación de biopelículas. De igual manera se ha mostrado que regula la respuesta inflamatoria inducida por periodontopatógenos. Por otra parte, se ha demostrado que luteolina tiene actividad anti-osteoclastogénica, anti-inflamatoria, de igual manera, inhibe la respuesta inflamatoria ocasionada por *Prevotella intermedia* en macrófagos y por *Porphyromonas gingivalis* en fibroblastos gingivales. Por todo lo anterior en esta tesina nos proponemos realizar una revisión bibliográfica sobre la luteolina, sus mecanismos de acción y sobre la posibilidad de su uso en la práctica clínica.

Flavonoides

Los flavonoides son moléculas polifenólicas que se encuentran en plantas, frutas y vegetales, en el té, cerveza y el vino. Presentan bajo peso molecular aproximadamente 3000 Daltons. Se sintetizan a partir de las rutas del ácido shikímico y la ruta del malonato (Figura 1)

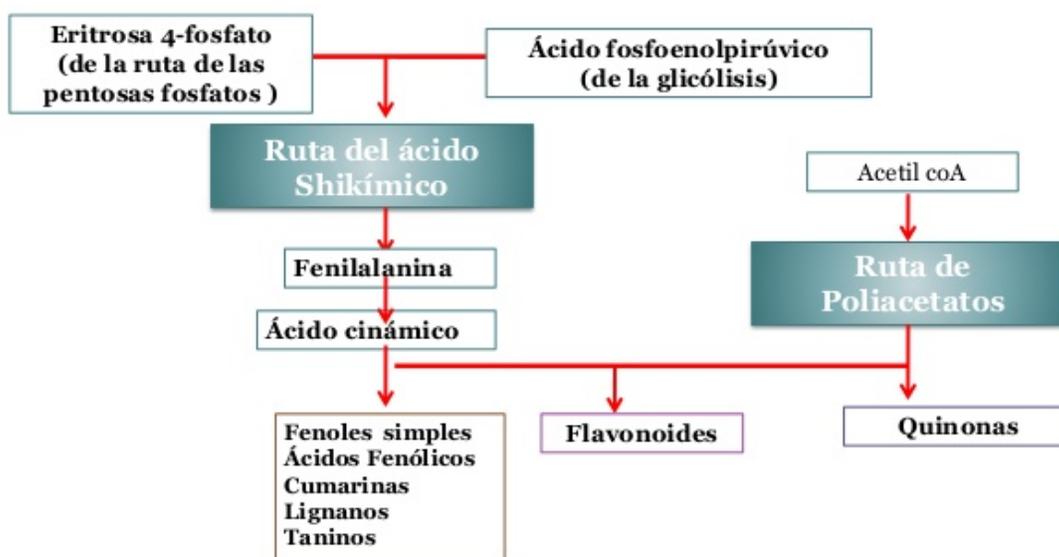


Figura 1. Síntesis de flavonoides.

Los flavonoides forman un grupo de más de 5,000 compuestos producto del metabolismo secundario de las plantas que participan en la protección de los rayos ultravioleta, en la defensa ante diferentes patógenos, formación de pigmentos y en la protección a los cambios de temperatura. Por este motivo han sido moléculas que desde su descubrimiento han despertado un gran interés en sus efectos en los humanos. Es bien sabido que el consumo diario de estas moléculas oscila entre los 23 y 500 mg de en dietas equilibradas.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Químicamente se consideran fenilbenzo-pironas formados por dos anillos bencénicos (anillos A y B) unidos mediante un anillo heterocíclico de pirano o pirona (anillo C) (Figura 2 y Figura 3) (1) y es por los sustituyentes presentes en estas tres estructuras cíclicas que se dividen en función de la presencia o ausencia de un doble enlace entre los carbonos 4 y 5 del anillo C, de la presencia o ausencia de un doble enlace entre los carbonos 2 y 3 del anillo C y de la presencia de grupos hidroxilo en el anillo B (2).

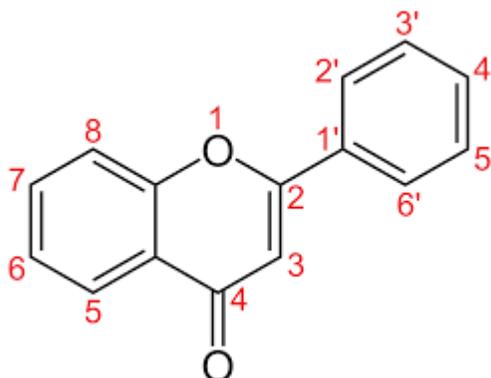


Figura 2 Estructura general de los flavonoides.

Según los sustituyentes químicos los flavonoides se clasifican en:

- 1) **Flavanoles:** se encuentran en bajas concentraciones, son incoloros o ligeramente amarillos. Entre los que se encuentran la hesperidina y naringina.
- 2) **Antocianinas:** se encuentran como formas glucósidas, proporcionan coloración malva, rosa, violeta y azulada. Se encuentran en las fresas, el



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



- 3) clavel, las manzanas y la uva. Se encuentran la apigenidina, luteolinidina, cianidina
- 4) **Flavonas:** presentan un doble enlace entre los carbonos C2 y C3, no presentan sustituyentes en la posición C3 y están oxidados en el carbono C4. Son pigmentos en flores blancas o color crema. Actúan como pesticidas naturales de las plantas y en la señalización en plantas para la colonización de raíces. Se encuentran frecuentemente glucosiladas formando 7-O-glucósidos. Entre las comunes se encuentran la luteolina y apigenina
- 5) **Flavanonas:** los cítricos son ricos en flavanonas. Abundantes en las naranjas que presentan perperitina 7-O-rutinósido,
- 6) **Chalconas:** (1,3-difenil-2-propen-1-onas) presentan coloración en el espectro de amarillo al anaranjado. Existen como isómeros trans (E,1) o cis (Z,2). Entre las que se encuentran la hesperidina metilchalcona.

Propiedades físico-químicas

Grupo de compuestos que presentan una estructura de benzopyranos, presentan tres hidroxilos fenólicos que pueden estar combinados con azúcares en forma de glucósidos, aunque también pueden existir en formas libres. Son moléculas de bajo peso molecular, poco solubles en agua. Se extraen según su polaridad con solventes entre los que se encuentran el etanol, metanol, butanol, acetona, dimetilsulfóxido y, si presentan alta polaridad, con agua.

En otro orden de ideas, las moléculas agliconas y flavanonas con solventes orgánicos como el éter y cloroformo. Los extractos se someten a técnicas de cromatografía para la purificación de los flavonoides (3).

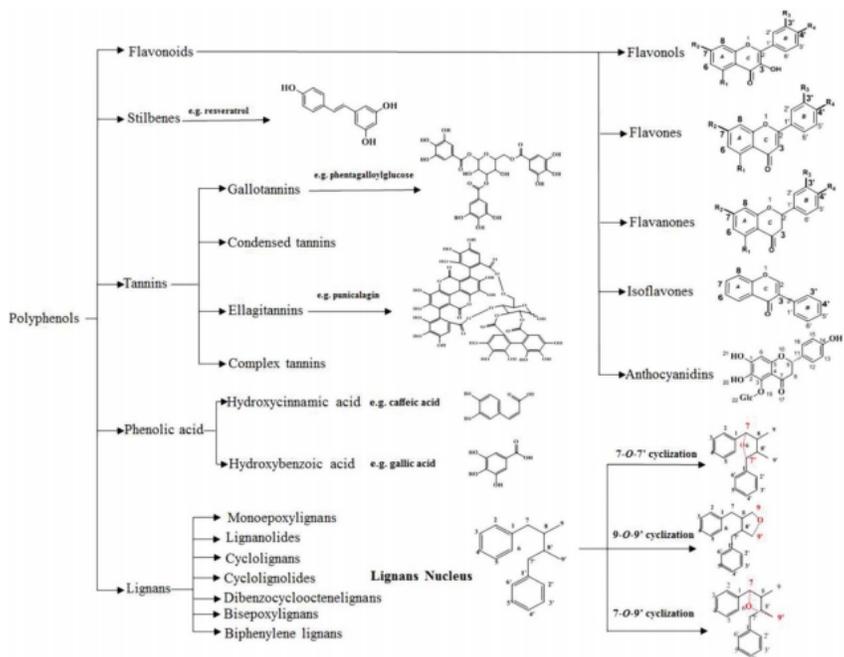


Figura 3 Polifenoles clasificación y estructura. (tomado de Modifications of dietary flavonoids towards improved bioactivity: An update on structure-activity relationship.Chen L et al. Crit Rev Food Sci Nutr. (2018)

Los mecanismos de actividad anti-oxidante, se deben a la capacidad en el atrapamiento de especies reactivas de oxígeno, mediante la transferencia directa de átomos de hidrógeno. Como requerimiento en su estructura de actividad antioxidante por la donación del hidrógeno que corresponde a la presencia de la función del anillo B, el doble enlace C2-C3 y grupo carbonilo en el anillo C. La transferencia del átomo de hidrógeno, se produce en los grupos



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



hidroxilo que donan un hidrógeno al radical, el cual se estabiliza y aumenta la estabilidad relativa del radical fenoxilo del flavonoide. El radical formado reacciona con el segundo radical el RO reactivo. Poseen también la capacidad de quelación de iones metálicos entre los que se encuentran Cu^+ y el Fe^{2+} que participan en el metabolismo del oxígeno y en la formación de radicales libres. El cobre y hierro participan en la formación de especies reactivas de oxígeno, como el radical hidroxilo. Esto se presenta en flavonoides 3', 4'-DiOH en el anillo B, grupos OH en la posición C3 y C5 el grupo carbonilo en la posición C4. Finalmente, los flavonoides pueden inhibir a las enzimas xantina oxidasa, lipooxigenasa, prostaglandina transferasa, lipooxigenasa, ciclooxigenasa y NADPH oxidasa e inducen a enzimas detoxificantes como glutatión-S-transferasa.

Luteolina

Estructura y Propiedades físico – químicas:

La luteolina (PM 286.24 g/mL), fórmula empírica $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_6$, soluble en dimetilsulfóxido, etanol, metanol y soluciones alcalinas, estable en solución por un mes a -20°C , es un polvo amarillo que se presenta en la categoría de bioflavonoides, se encuentra naturalmente en el reino vegetal debido a su abundancia en la plantas, es ampliamente utilizado en el desarrollo de diferentes medicinas tradicionales, se obtiene de hojas, raíces y del tallo de las plantas.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Tiene un papel vital en la protección de la planta contra el ataque de insectos, microorganismos y radiación ultravioleta (4). La presencia de flavonoides en los alimentos tales como la frutas, vegetales y hierbas medicinales, actúa como anti-microbiano, regulador de estrógenos y agente anti-oxidante (5) y activación del transportador de luteolina. Luteolina ha mostrado tener efectos benéficos como anti-inflamatorio y anti-oxidante lo que la convierte en una molécula clave en prevenir el daño celular, eliminando compuestos reactivos que contienen especies de nitrógeno y oxígeno (6). Durante la transformación celular, progreso de la carcinogénesis, metástasis, angiogénesis e invasión, los flavonoides intervienen en la regulación de vías de transducción de señales, lo que provoca la regulación del ciclo celular, inhibición de la actividad de diferentes cinasas, factores de transcripción, reducción y promoción de apoptosis y muerte celular (7).

Respecto a los numerosos efectos benéficos se han desarrollado un sinnúmero de técnicas de extracción con el propósito de aislar y purificar a la luteolina de diferentes plantas, frutas y vegetales. Entre las técnicas desarrolladas se encuentran extracción por maceración, extracción por fluido supercrítico, extracción mediante el extractor Soxhelt, extracción asistida por microondas y ultrasonido y el uso de diferentes solventes entre los que encuentran metanol, etanol, cloroformo, diclorometano y petróleo. Aunque parece que el solvente más comúnmente utilizado es el metanol (8).



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Estructura química

Luteolina (3', 5,7-tetrahidroxil flavonoide) está compuesto con la organización $C_6C_3C_6$ con tres anillos de benceno. Los anillos A y B son bencenos y el anillo C contiene oxígeno y una unión doble de carbono en las posiciones 2-3. Los grupos hidroxilo también están presentes en la estructura de luteolina en las posiciones 3' y 4' (). La presencia los grupos hidroxilo son una característica importante en la estructura de la luteolina porque están asociados con las propiedades biológicas y bioquímicas (9) (fig. 4). Como otros flavonoides, la luteolina es frecuentemente glucosilada durante la absorción intestinal, glucósido luteolina es hidrolizada en luteolina. Cuando la luteolina pasa a través de la mucosa intestinal la glucosa es convertida a glucurónicos. La pérdida por cocción es relativamente baja debido a que es termoestable. En la figura se muestra la estructura de la luteolina.

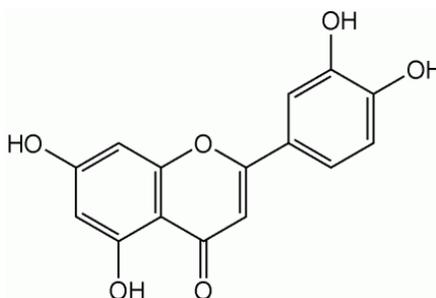


Figura 4 Estructura de la luteolina. Es uno de los flavonoides más abundantes, se encuentra en el brócoli, apio, tomillo, se ha aislado de *Salvia tormentosa* (pimiento verde)



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Síntesis de Luteolina y Derivados.

La síntesis depende de la metodología empleada y de las propiedades bioquímicas. Debido a que los avances en el campo de la síntesis son limitados no se han diseñado muchos procedimientos experimentales en cuanto a la funcionalidad de luteolina y sus partes activas. Existen diversos métodos semi-sintéticos para la preparación de luteolina, luteína rutinósido y luteolósida. La dehidrogenación o demetilación de algunas moléculas como hesperidina, hesperidina diglucósido utilizando yoduro de aluminio y piridina en catálisis conduce a la formación de productos de luteolina. En condiciones suaves, este proceso conduce a una alta demetilación. Acilación de 1,3,5 trimetoxibenceno, condensación con 3,4 dimetoxibenzaldehído o la reacción 3,4 ácido dimetoxicinámico y 1, 3,5 trimetoxibenceno ha mostrado ser métodos eficientes par la síntesis de luteolina (20). Se ha demostrado que la luteolina y sus derivados, son agentes que muestran cardioprotección motivo por el cual se han hecho diversos intentos en la síntesis de luteolina y sus derivados. Se obtiene luteolina a partir de grupos R1 y R2 de la cadena alquil. Diferentes grupos funcionales como el grupo alquil (H,COR2:R3 = C1-C6), del grupo aril substituido con hidroxilos (C1-V6 alquil), 1-3 hidroxilos substituidos en el aril, C3-C6 alquinil y otros grupos funcionales sustituciones como benznesulfonil 1-3 hidroxi sufonil benceno, toluenesulfonil, aminosulfonil, heterocicloalquil, heteroaril, 1-3 hidroxil heteroaril se usaron para derivados sintéticos de la luteolina (10).



Métodos Sintéticos

Se han usado un gran número de métodos para la síntesis de derivados de luteolina. Entre los que se encuentran la catálisis PEPPSI-IPr que se utiliza en la formación de derivados de luteolina como se muestra en la figura 3.

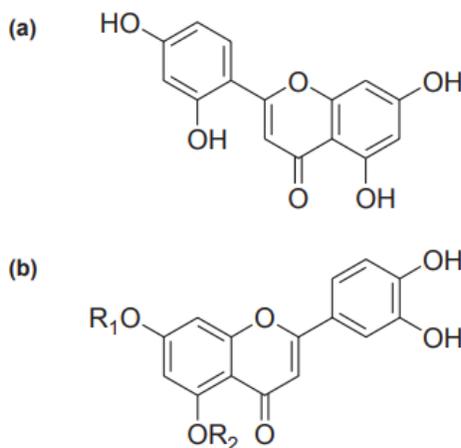


Figura 5 Estructura química de la luteolina (a) y derivados de cadena alquil R1 y R2 (b).

con cadena alquil de los grupos R1 y R2 y grupos funcionales (H, COR₃; R₃ = C1-C6), grupo aril sustituido (C1-C6 alquil), 1-3 hidroxilo sustituidos en el grupo arilo (C1-C6). Se ha reportado que derivados cloro-luteolina muestran una mayor actividad farmacológica (11, 12).



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Absorción, biodisponibilidad y seguridad de luteolina.

Estudios recientes muestran que 5 µg/mL de luteolina consumida oralmente no se absorbe significativamente en el duodeno y yeyuno, pero se absorbe significativamente en colon y en íleon. Se ha determinado que extractos de maní absorben altas concentraciones comparadas con la luteolina pura cuando se utiliza la misma concentración. Los estudios farmacológicos usando ratas muestran que extractos de luteolina se absorben ocho veces más en comparación con la luteolina pura mediante el mecanismo de absorción pasiva (13). Otros estudios farmacológicos con 5,7,3',4'-tetrametoxiflavona, análogo de la luteolina aislado de *Kaempferia parviflora*, muestra su máxima concentración de absorción y biodisponibilidad de luteolina en donde 0.79 µg/mL y 14.3% respectivamente, en administración oral de 50 mg/kg de peso (14). Mientras que la excreción se reportó del 0.81% y 0.05% en heces fecales y orina y la forma del análogo debe ser completamente digerida lo que sugiere que el análogo es clínicamente útil (14).

Toxicidad de la luteolina:

Luteolina o derivados pueden tener efectos deletéreos en el sistema endócrino de células de mamíferos. Luteolina es un antagonista de progesterona mediante la activación de receptores que tienen actividad estrogénica (Nordeen, Bona, Jones, Lambert y Jackson 2013). Mientras que otros estudios contradicen el hecho de que luteolina inhibe la producción de estrógeno y muestran una afinidad



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



significativa al receptor de progesterona. Estudios han reportado el efecto anti-tumoral de luteolina, como resultado muchos suplementos de luteolina están disponibles en el mercado. El 15% de la biodisponibilidad oral de la luteolina puede inducir toxicidad que no está presente en suplementos dietéticos disponibles, aunque otros estudios señalan

que el consumo de luteolina alcanzar de 10 a 100 veces menos la dosis que se requiere para alcanzar toxicidad.

Fuentes de luteolina

Se encuentra presente en brocoli, cereales, cebolla, hojas de apio, zanahorias, coles, pimientos y flores de crisantemo y en la piel de frutas como la manzana (tabla I). Luteolina es abundante en plantas que son ampliamente usadas en la manufactura de la medicina tradicional China para tratamientos inflamatorios, cáncer, hipertensión (Selvi 2015) y se encuentra frecuentemente en manojos vegetales. En la tabla I se presentan las diferentes concentraciones de luteolina. El vegetal que es un recurso prominente en luteolina con 37.96 mg/100g seguido del apio Chono con 34.87 mg/100 g. Entre las hierbas, el orégano es el principal recurso de luteolina con los más altos contenidos de 1028.75 mg/100 g de luteolina. En el caso de frutas y plantas los limones crudos sin cáscara y la savia fresca son buenas fuentes de luteolina con 1.5 y 16.70 mg/100 g de luteolina respectivamente.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Vegetales	Radicchio	37.96 ±0.1
	Apio crudo	34.87 ± 0.040
	Perejil	19.75 ± 0.06
Hierbas	Orégano fresco Mexicano	25.10 ± 1.25
Plantas	Salvia fresca	16.7 ± 0.7
Frutas	Limones frescos sin cáscaras	1.5 ± 0.03
	Hojas de tomate	0.20 ± 0.01

Luteolina estructura función

Como hemos mencionado en líneas anteriores luteolina es una flavona presente en plantas medicinales, es una flavona es responsable de diversas funciones farmacológicas, estructuralmente la luteolina tiene un grupo hidroxilo unido en posiciones 5', 7m 3`de la estructura de la flavona. La presencia de la posición 3' la distingue de apigenina. Se caracterizan por la presencia un doble enlace entre C2 y C3, seguido de una cetona en la posición 4- en la anillo C. La ausencia de grupo hidroxilo en el carbono 3 distingue flavonas de flavonoles.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Luteolina funciones fisiológicas

Actúa como anti-oxidante, cardioprotector, quimiopreventivo, quimioterapéutico, anti-diabético, neuroprotector y anti-alérgico (15-20). Desde tiempos remotos plantas con contenidos altos en luteolina han sido utilizados en Brasil, Irán y China en la medicina tradicional para el tratamiento de enfermedades relacionados con respuesta inflamatoria (21,22). Por ejemplo, la planta *Zygothymum simplex* (también conocida como *Tetraena simplex* L.) (23); *Chrysanthemum indicum* va. *Alvescens*, *Vernonia condosata* Baker también conocida como *Acmella ciliata* (24) se prescriben para el tratamiento de respuesta inflamatoria entre las que se incluyen gota, asma, psoriasis y eritem (Tabla II).

Tabla II Usos Etnofarmacológicos de la luteolina

Planta	Familia	Nombre común	Región	Planta para usos tradicionales	Parte de la planta estudio	Preparación de los extractos	Rango de dosis	Actividad reportada	Referencia
<i>Zygothymum simplex</i>	Zygophyllaceae	Garmal	Arabia e India	Gota, asma e inflamación	Partes aéreas florecientes	Metanol a temperatura ambiente.	1, 10 y 100 μ M	Luteolin-7-O- β -D-glucósido, uno de los cinco principales compuestos fenólicos aislados, mostró actividad antioxidante y antiinflamatoria a 1, 10 y 100 μ M (in vitro).	Abdallah and Esmat, 2017.
<i>Chrysanthemum indicum</i> var. <i>albescens</i>	Compositae	Crisantemo blanco salvaje	Korea y China	Dolor de cabeza, psoriasis en la piel, mareos.	Proporcionado por Amore Pacific Corporation (Seúl, Corea)	Extracción de metanol.	100, 200, y 300 μ g/mL	Suprimió la respuesta inflamatoria en macrófagos, particularmente a 200 y 300 μ g / mL (in vitro).	Yang et al., 2017.
<i>Vernonia</i>	Asteracea	Alumã, Figatil	Sudamerica	Efectos	Proporcionado	Maceración	Partición de	El	Silva et al.,



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



<i>condensata</i>	e			antiinflamatorios, analgésicos y hepatoprotectores.	por Amore Pacific Corporation	con etanol al 96%, seguido de reparto líquido / líquido con solvente orgánico para obtener particiones de hexano, diclorometano y acetato de etilo	acetato de etilo (EAP) 50, 100, 200 mg / kg (<i>in vivo</i>); EAP 5, 10 y 20 µg / mL (<i>in vitro</i>)	pretratamiento con EAP en todas las dosis previno el daño hepático en ratas (<i>in vivo</i>) y redujo los niveles de mediadores inflamatorios, incluidos IL-6 y TNF-α, en todas las concentraciones probadas (<i>in vitro</i>)	2017.
<i>Cymbopogon citratus</i>	Poaceae	La hierba de limón	Sudeste de Asia, África y América Latina	Eritema, edema, hiperplasia, foto envejecimiento de la piel y foto carcinogénesis.	Hojas adquiridas de ERVITAL	Infusión sin lípidos y aceites esenciales	Emulsión de aceite / agua que contiene un 4% (p / p) de extracto, un 1% (p / p) de extracto y un 1% de fracción polifenólica que contiene una fracción de flavonoides 0.66% (p / p) + fracción de taninos 0.34% (p / p)	Cymbopogon citratus (DC). La formulación tópica de infusión de Staph ejerció actividad antiinflamatoria en el ensayo de edema de pata inducido por carragenano en ratas Wistar; todas las formulaciones reducen el edema (<i>in vivo</i>)	Costa et al., 2016
<i>Salvia plebeia</i> R. Br	Lamiaceae	Salvia común	Australia, India, China, Japón y Corea	Enfermedades infecciosas, dolor, enfermedades inflamatorias.	Hojas (mercado local de hierbas en el sur)	70% de metanol durante 2 semanas a temperatura ambiente.	Salvia plebeia R. Br. extracto de metanol (SPME) 3 mg / oreja (<i>in vivo</i>); SPME 10, 25 y 50 µg / mL (<i>in vitro</i>)	Actividad antiinflamatoria en el modelo de edema de oído en ratones ICR, disminuyó la producción de NO y PGE2 (de forma dependiente de la dosis) y aumentó la	Akram et al., 2015



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



								expresión de HO-1 a 50 µg / mL (in vitro)	
<i>Codariocalyx motorius</i>	Fabaceae	Desmodium gyrans	Sur de Asia	Ungüento para curar heridas	Partes aéreas	95% de etanol en un baño ultrasónico	Codariocalyx motorius (Houtt.) H. Extracto de metanol Ohashi (Cm-ME) 100, 200, 300 y 400 µg / mL (in vitro); 100 mg / kg (in vivo)	Ejerció actividad antiinflamatoria mediada por la supresión de la producción de NO y PGE2 (de forma dependiente de la dosis) en macrófagos activados a nivel transcripcional (in vitro); exhibió actividad antiinflamatoria en un modelo de úlcera gástrica inducida por HCl / EtOH a 100 mg / kg en ratones ICR (in vivo)	(Kim et al., 2014)

Inflamación

Es un proceso complejo en el que está involucrado el sistema inmune y células no inmunes, está altamente coordinado, la inflamación como una respuesta natural a estímulos de daño, estrés de los tejidos, daño, invasión de microorganismos tiene el objetivo de mantener la homeostasis. El propósito principal de la inflamación es la eliminación de estímulos dañinos, principalmente a través de células del sistema inmune entre las que se encuentran las células NK, macrófagos que al ser movilizados activan vías de señalización intracelular.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Con los que se promueve la expresión de mediadores res respuesta inflamatoria entre los que se encuentran NO, TNF- α , que son citotóxicos para los patógenos invasores y para las células huésped, conduciendo al daño de los tejidos. Aunque la inflamación es un importante mecanismo de defensa del cuerpo, las respuestas inflamatorias pueden ocasionar serios problemas porque si persiste la respuesta inflamatoria se produce ahora la inflamación de tipo crónico. De igual manera, pueden provocar enfermedades crónicas como artritis reumatoide, asma, esclerosis múltiple y cáncer. Por este motivo las respuestas inflamatorias deben ser controladas y prevenir al sistema inmune de que ocasionen mayores daños. Motivo por el cual el uso de agentes desinflamatorios es muy recomendable. Las fuentes naturales son importantes en el desarrollo de nuevos fármacos. De hecho, a la fecha se han liberado más de 100 drogas obtenidas de productos naturales. Entre los que se encuentra la luteolina que muestra actividades desinflamatorias en dosis en el rango de micromolares y por este motivo, luteolina ha emergido como un prometedor compuesto en el tratamiento contra las enfermedades de naturaleza inflamatoria. La actividad anti-inflamatoria de la luteolina ha sido estudiada desde el año 2008 en donde Seelinger (25) en donde se reporta la importancia de la estructura-función de la luteolina.

Estudios *In vivo* e *In vitro* de la actividad de la luteolina.

La luteolina se considera no tóxica. Sin embargo, a diferencia de la quercetina, a la luteolina no se le ha otorgado el estado generalmente reconocido como seguro.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



FDA de EE. UU. Proporcionó una compilación de datos LD50 disponibles para luteolina Regulación de mediadores inflamatorios en estudios en ratas (oral \geq 5000 mg/kg) y ratones (ora, 2500 mg/kg). Sin embargo, es recomendable que se efectúen más estudios. (26,1). Luteolina inhibe la expresión de iNOS, producción de NO, ROS y disminuye la activación de NFkB, MAPK, AKT, con la consecuente inhibición de hialuronidasa y elastasa, estabilización de mastocitos, reducción de la permeabilidad vascular y modulación de la fluidez membrana y disminución en la expresión de Syk, Src. Por otra parte, luteolina, inhibe IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF α , factor estimulante de colonia granulocito-macrófago, por otra parte, incrementa el nivel de IL10 (citocina con actividad anti-inflamatoria), C-X-C, CCL2, CXCL2, CXCL8 y CXCL9 que participa en la migración celular (27), aunque los efectos de luteolina están condicionados a los tipos celulares y las fuentes de obtención.

Luteolina obtenida de *Cirsium maackii*, inhibe la expresión de NO y ROS en macrófagos cuando son estimulados con lipopolisacáridos o hidróperóxido de terbutil y su efecto lo realiza de manera dependiente de la dosis. En macrófagos derivados de médula ósea de rata luteolina inhibe la transcripción de TNF α y de IL6 de manera dependiente de la dosis (28,29). Así mismo, los eventos fisiológicos conducen a la regulación de LDH, incrementa la actividad de SOD y eleva la concentración intracelular de glutatión en células endoteliales inducidas con TNF- α . Luteolina reduce la liberación y translocación de HMGB1 (30,31) u estos



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



efectos se potencian cuando la luteolina se combina con tangeretina (32) y en la síntesis de PGE₂, IL-1 β , IL-6. Así mismo, inhibe la expresión de NOX y COX. Cuando luteolina se utiliza con ácido pícrico (O₂N)₃C₆H₂OH) inhiben de manera sinérgica COX-2, TNF α , IL-1 β en la línea celular RAW 264.7 (33) y derivados glucosilados de luteolina como luteolina-5-O-glucósido obtenido de *Cirsium maackii* inhiben la síntesis de NO y de i Nos, disminuye los niveles de COX-2 y generación de ROS (36). La forma luteonina-7-O-glucósido inhibe la producción de LTC₄ de manera dependiente de la dosis (36), sin embargo, los estudios de Choi señalan que la glicosilación en posiciones C6 o C-8 reduce la citotoxicidad y actividad anti-inflamatoria (37) y la forma luteolina-8-C-fucopiranósida inhibe la expresión de IL-6 pero no muestra efectos sobre IL-1 β , IL-8 en macrófagos pMIP- Esta forma no muestra citotoxicidad en dosis de 50 μ M (38,39).(Fig 6)

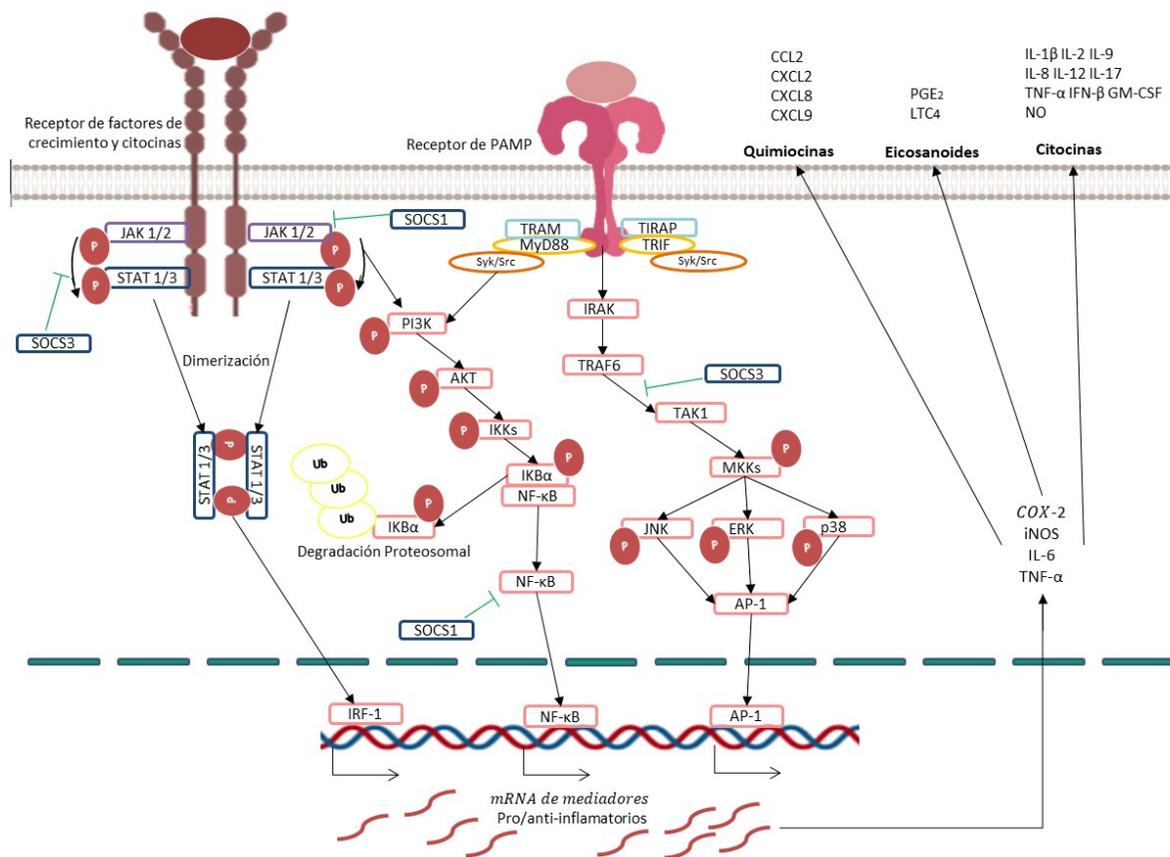


Figura 6 Mecanismo de respuesta inflamatoria. El esquema muestra el efecto de factores de crecimiento, de receptores a patrones moleculares asociados a patógeno (PAMP) y las vía de transducción involucradas en potenciar la respuesta inflamatoria.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Luteolina en la regulación de vías de transducción de señales

Luteolina enzimas como PI-3K, AKT, NF- κ B, ERK $\frac{1}{2}$ y subsecuentemente inhibe los niveles de ROS (40). Luteolina inhibe la translocación de P50 al núcleo en macrófagos (41,42). Sin embargo, en otros estudios se demostró que luteolina no muestra efectos en la degradación de I κ B α en macrófagos tratados con lipopolisacárido (43) y estimula la producción de NO y síntesis de iNOS en macrófagos estimulados con lipopolisacárido (44) y el efecto es mediado y bloqueando a NF κ B. En co-cultivos de macrófagos con adipocitos luteolina no tiene efecto en la degradación de I κ B y en la producción de TNF- α , IFN γ , y IL-1 en macrófagos (45). Resultados similares se obtuvieron en células HT-29 (46). Por otra parte, en las células HT-29 el tratamiento con TNF α suprime la degradación de I κ B (47) es posible que discrepancia se podría deber a que utilizaron diferentes agentes inductores. A concentración 10 μ M luteolina decremента los niveles de NF κ B en la línea celular RAW 264.7 en células infectadas con virus PRV y reduce el nivel de p50 fosforilada (48). El tratamiento con luteolina con ácido clorogénico decremента los niveles de p-IKK α / β y p50 NF κ B en células RSC-364 estimuladas con IL-1 β (49). En células estimulada con ésteres de forbol (PMA) (fármaco que activa a PKC), luteolina, disminuye la degradación de I κ B α y la translocación de NF- κ B (50). En células endoteliales y atrociotos con AfAB1-40 para inducir inflamación, incrementa los niveles de fosforilación de IKK α / β e incrementa la translocación de NF κ B, el tratamiento con luteolina, disminuye los niveles de mRNA para TNF α y para IL-6 y decremента la fosforilación de IKK β en células



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



endoteliales tratadas con ácido palmítico (51). En células de la microglía luteolina inhibe la activación de NFκB inducida por lipopolisacárido (52) y el co-tratamiento con IFN γ y LPS, luteolina disminuye la activación de NFκB (53). Luteolina inhibe en cardiomiocitos la expresión de TNF α inducida por LPS (54). En neuroblastoma, luteolina induce apoptosis mediante la regulación de la vía NFκB (55). En la línea celular U-87 derivada de glioblastoma, el tratamiento con luteolina resulta en la inhibición de manera dependiente de la dosis de IκB y p65 en células tratadas con IL-1 β (56). Luteolina reduce la interacción entre p300 y HAT y las formas acetiladas de NF-κB y TNF α . Y de la unión entre p300 y la región promotora de TNF α e inhibe la actividad HAT estimulando HDAC y de este forma previene la actividad de NFκB acetilación de cromatina en condiciones hipoglucémicas (57,58). En células ARPE-19 luteolina no altera la unión al DNA de NFκB (59). Por otra parte, luteolina y la forma luteolina-8-C-fucopiranosida en dosis 2 μ M inhibe la activación de NFκB y síntesis de TNF α inducida o PMA en células THP-1(60). En otra serie de experimentos se determinó que luteolina inhibe la oligomerización de TLR-4 en células Ba/F3 mediante ensayos de inmunoprecipitación de TLR4 acoplado a la proteína GFP (61) . En macrófagos derivados de médula ósea, luteolina promueve la degradación de TNF α , IL6, IL-12 y de IFN- γ , CXCL9 y IL-27 (61). Estos autores señalan que luteolina reduce la activación de IRF3 debido a que inhibe la fosforilación inducida por LPS y la dimerización de IRF3 en macrófagos derivados de médula ósea. Luteolina inhiba la activación de NF-κB inhibiendo la vía de PI3K- AKT dependiente de la vía MyD88 (61). Se encontró



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



que inhibe la fosforilación de AKT (62). En riñones luteolina reduce la expresión de TNF α y de COX-2 (63). En términos generales luteolina inhibe la activación de NF κ B suprimiendo la expresión de gene de respuesta inflamatoria. Este efecto lo realiza por la vía dependiente de MyD88. La regulación de NF κ B inhibe la asociación Src/Syk. Inhibe la fosforilación de AKT, inhibe la degradación de I κ B, inhibe NF κ B alterando HDAC y HAT. En conclusión luteolina regula la activación de diferentes factores de transcripción entre los que se encuentran NF κ B, NFAT y AP-1, los cuales son regulados por diferentes cinasas entre las que se encuentran las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK). Luteolina reduce la expresión de IL-1 β mediada por JNK y p38 y la translocación de AP-1 (59). También inhibe la producción intracelular de calcio y producción de citocinas inhibiendo a ERK y JNK en células HMC-1 tratadas con PMA y A23187 (60). En células endoteliales y astrocitos en respuesta fAB-140, luteolina reduce también la actividad de ROS mediante la vía de MAPK (Tabla III).



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Tabla III Efecto de luteolina en estudios *in vitro*

Línea celular	Actividad reportada	Dosis/Concentración	Referencias
Mastocitos humanos (HMC-1)	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ TNF-α - ↓ IL-6 - ↓ IL-8 - ↓ GM-CSF - ↓ COX-2 - ↓ IL-1β - ↓ Liberación de Ca²⁺ intracelular - ↑ ROS level 	10-50 μ M	Kang et al., 2010; Jeon et al., 2014
Mastocitos peritoneales de rata	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ Liberación de histamina 	10-20 μ M	Jeon et al., 2014
Mastocitos peritoneales fetales de ratón (MC/9)	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ Degranulación de mastocitos 	10-100 nM	Parrella et al., 2016
Macrófagos murinos (RAW264.7)	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ NO - ↓ PGE₂ - ↓ TNF-α - ↓ COX-2 - ↓ IL-1β - ↓ iNOS - ↓ Liberación de HMGB1 - ↓ Translocación al núcleo de HMGB1 - ↓ IL-6 - ↓ MCP-1 - ↑ HO-1 	0.5-50 μ M	Lee et al., 2015a; Park et al., 2011a; Park et al., 2011b; Park and Song, 2013; Chen et al., 2014; Choi et al., 2014; Lui et al., 2016 Sung and Lee, 2015; Xia et al.; 2016; Funaro et al., 2016;



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Línea celular	Actividad reportada	Dosis/Concentración	Referencias
Macrófagos peritoneales de ratón	- ↓ Liberación de HMGB1	50 μM	Chen et al., 2014
Adipocitos 3T3-L1 y RAW264.7	- ↓ TNF-α - ↓ MCP-1 - ↓ NO	0.1-20 μM	Ando et al., 2009
Macrófagos de medula ósea de ratones silvestres (C57BL/6)	- ↓ TNF-α - ↓ IL-6 - ↓ IL-12 - ↓ IL-27 - ↓ IP-10 - ↓ CXCL9 - ↓ IFNβ	50 μM	Lee et al., 2009
Macrófagos de medula ósea de ratas Sprague-Dawley	- ↓ TNF-α - ↓ IL-6	12.5-50 μM	Wu et al., 2013
Sarcoma sinovial humano (SW982)	- ↓ TNF-α - ↓ IL-6 - ↓ MMP-1 y -3	1-10 μM	Choi and Lee, 2010
Células primarias humanas endoteliales de vena umbilical	- ↓ TNF-α - ↓ IL-6	1-100 μM	Dequiu et al., 2011
Células humanas endoteliales de vena umbilical	- ↑ NO - Bloqueo de adhesión de los monocitos - ↓ MCP-1 - ↓ Proteína de adhesión vascular 1 - ↓ Molécula de adhesión intracelular 1	0.1-20 μM	Wu et al., 2014; Jia et al., 2015
Células de pigmento epitelial de la retina humana (ARPE-19)	- ↓ MCP-1 - ↓ IL-6 - ↓ IL-8	50 μM	Hytti et al., 2015; Hytti et al., 2017
Células primarias de pigmento epitelial de la retina humana	- ↓ IL-6 - ↓ IL-8	50 μM	Hytti et al., 2017



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Línea celular	Actividad reportada	Dosis/Concentración	Referencias
Microglía murina	- ↓ NO - ↓ PGE ₂ - ↓ TNF-α - ↓ COX-2 - ↓ IL-1β - ↓ iNOS	5-20 μM	Zhu et al., 2011; Kao et al., 2011
Microglía primaria de rata	- ↓ NO - ↓ TNF-α - ↓ IL-1β - ↓ iNOS	10-20 μM	Kao et al., 2011
Cardiomiocitos primarios de rata neonatal	- ↓ TNF-α	10-50 μM	Lv et al., 2011
Células primarias de músculo liso del miometrio de humano	- ↓ PGE ₂ - ↓ PGF _{2a} - ↓ IL-1β	20 μM	Wall et al., 2013
Células primarias de epitelio de amnios humano	- ↓ IL-1β - ↑ MMP-9	20 μM	Wall et al., 2013
Membranas fetales humanas	- ↓ TNF-α - ↓ IL-6 - ↓ IL-8 - ↓ COX-2 - ↓ PGE ₂ - ↓ PGF _{2a}	20 μM	Wall et al., 2013
Células monocíticas humanas (THP-1)	- ↓ TNF-α - ↓ IL-6 - ↓ IL-8 - ↓ IL-1β - ↓ MIP-2	3-50 μM	Kim et al., 2014b; Lee et al., 2015b
Células de glioblastoma humanas (U-87)	- ↑ COX-2 - ↑ IL-1β	1-15 μM	Lamy et al., 2015
Células de glioblastoma humanas (U-87)	- ↓ COX-2 - ↓ IL-1β	20-50 μM	Lamy et al., 2015 Guo et al., 2017
Células primarias de epitelio mamario de ratón	- ↓ TNF-α - ↓ IL-6 - ↓ IL-1β - ↓ TLR-2 y -4 - ↓ MMP-2 y -9 - ↑ TIMP-1 y -2	1-50 μM	



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Efectos In vivo de la actividad anti-inflamatoria de la luteolina.

En los últimos diez años se ha utilizado luteolina en la investigación como se muestra en la tabla IV; en ratones BALB/c y en ratas Sprague Dawley. La inyección intratraqueal de LPS (100 µg/ 50 µL) por 6 horas induce la activación de AKT (61) a una IC50 de 35.1 ± 15.8 µmol/kg y 15.8 µmol/kg. Se encontró una disminución significativa de NF-kB (Li 2012). En otro estudio se encontró que luteolina regula la inhibición de las MAPK en leucocitos tratados con LPS (61). En corteza cerebral, LPS (50 mg/kg) induce la expresión de NFkB y sus acciones son bloqueadas por LPP (62) y en pulmón sus efectos se limitan al epitelio y no muestra efectos en los alvéolos. En modelos de rata macho Sprague-Dawley isquemia cerebral focal por oclusión de la arteria cerebral, luteolina (5,10 y 25 mg/kg) reduce edema cerebral, volumen del infarto y marcadores de déficit neurológico (63 Qiao 2012). Los efectos de luteolina ocurren a dosis de 10 y 25 mg/kg aplicado durante el infarto y también se produce una reducción de TLR4, TLR5 y NFkB y en estas condiciones se produce una inhibición de NFkB (64). Estos autores encuentran que luteolina (100 mg/kg) sobre D-galactosa que induce daño real en ratón Knming macho (64) se encontró que reduce los niveles de TNF- α y de IL-6 mediante la sobrerregulación de p38 (58 Domitrovic). En modelo de pancreatitis severa y aguda inducida por ceruleina / LPS, luteolina inhibe la expresión de NFkB y sobreexpresa Ikb α aliviando los síntomas cuando se utilizan dosis de 100 mg/kg suprimiendo la expresión de TNF- α y IL-6, incrementando los niveles de IL10 (65).



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Los resultados sugieren que los efectos de luteolina se mediante la acción de HO-1 y SOD que induce la sobreexpresión de HO-1, enzima clave en la degradación de grupos hemo y ayuda a prevenir la inflamación vascular (66). La tiroiditis inducida por Tg porcino (10 mg/kg/día) es regulada por luteolina cuando se inyecta intraperitonealmente por 7 días disminuyendo los niveles de fosforilación de STAT3 así como de la infiltración de linfocitos en la tiroides. En modelos inflamación de la capa media del ojo mediada por LPS obtenido de *Salmonella typhimurium* en ratas Lewis, se decrementan los síntomas, mediadores de respuesta inflamatoria y notas patológicas.

Tabla IV Regulación de mediadores inflamatorios por luteolina (estudios *in vivo*)

Modelos de animales y enfermedades	Dosis y duración del tratamiento con Luteolina	Dosis y duración del inductor	Diseño Experimental	Actividad reportada	Referencia
Comportamiento de prurito inducido por rascado y permeabilidad vascular en ratones ICR	0, 1, 5, 10 y 20 mg/kg (pretratamiento 30 min.)	Compuesto 48/80 (50 µg /sitio); serotonina (100 µg/sitio)	Control: vehículo (PBS); Tratamiento: Luteolina seguida del inductor; grupo de referencia: malato de metisergida (MM)(10 mg/kg); durante 60 min fueron enumeradas y registradas acciones de rascado.	Dosis dependiente. Reducción del comportamiento de rascado y reducción de la permeabilidad a 5,10 y 20 mg/kg de Luteolina	Jeon <i>et al.</i> , 2014



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Tabla IV Regulación de mediadores inflamatorios por luteolina (estudios *in vivo*)

Modelos de animales y enfermedades	Dosis y duración del tratamiento con Luteolina	Dosis y duración del inductor	Diseño Experimental	Actividad reportada	Referencia
Lesión aguda de pulmón en Ratones ICR	0, 18, 35 y 70 $\mu\text{mol/kg}$ (pretratamiento 30 min.)	LPS (100 $\mu\text{g}/50 \mu\text{L}$) por 6 hrs.	Grupo de operación Sham: vehículo seguido por sol. Salina; grupo de tratamiento: Luteolina seguida por LPS	Reducción de la producción de TNF- alfa y IL-6 de manera dosis dependiente, significativamente atenuada a 70 $\mu\text{mol/kg}$, reducida la iNOS y COX-2 en 35 y 70 $\mu\text{mol/kg}$. Suprime expresión de TNF-alfa y COX-2	Li <i>et al.</i> , 2012
Lesión de riñón en ratones BALB/cN	10 mg/kg por 3 días (después de administración inducida)	Cisplatino (CP) 10 y 20 mg/kg por 3 días	Control (I): únicamente vehículo; único grupo de Luteolina(II):Luteolina en DMSO; CP único grupo (III y V): CP (10 y 20 mg/Kg); CP+ Luteolina: CP (10 y 20 mg(Kg) seguido por Luteolina	Suprime la expresión de TNF-alfa y COX-2	Domitrovic <i>et al.</i> , 2013
Lesión de riñón en ratones Kunming	100 mg/kg diarios por 8 semanas	100 mg/diariamente por 8 semanas	Control: Sol. Salina y 0.5% de solución carboximetilcelulosa (CMC-na); grupo de D-gal: D-gal y 0.5 %de CMC-na; grupo tratamiento D-gal+ luteolina	Reduce niveles de TNF-alfa y de IL-6 en D-gal herida de riñón	Xu <i>et al.</i> , 2015
Artritis inducida por (FCA) , el adyuvante completo Freund's en ratas Sprague Dawley	10 y 20 mg/kg (una vez al día de 14 a 24 días)	FCA 100 μL en el día 0	Control: Sol. Salina; Grupo con artritis: FCA seguida por agua; grupo de artritis tratada con luteolina: FCA seguida de Luteolina (10 y 20 mg/kg). Grupo de referencia: FCA seguida de diclofenaco de sodio (5mg/kg)	Suprime la expresión de IL-7 , IL-1 beta, TNF-alfa y IL-6	Shi <i>et al.</i> , 2015



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Tabla IV Regulación de mediadores inflamatorios por luteolina (estudios *in vivo*)

Modelos de animales y enfermedades	Dosis y duración del tratamiento con Luteolina	Dosis y duración del inductor	Diseño Experimental	Actividad reportada	Referencia
Lesiones precarias e inflamación hepática promovida por dietil nitrosamina y alcohol en ratones C57BL6	30 mg/kg por día por 21 días	Ratones que recibieron Dietilnitrosamina (DEN) a los 14 días de nacidos en dieta etanólica a las 8 semanas de nacidos	Control: sin inyección DEN solo líquido LieberDeCarli de dieta, control + inyección DEN y líquido LieberDeCarli de dieta; DEN + EtOH; y DEN + EtOH + luteolina	En ningún grupo hay cambios en la expresión de TNF- alfa y IL-6 mRNA, baja la expresión de IL-1b	Rafacho <i>et al.</i> , 2015
Uveitis inducida por endotoxina en ratas Lewis	10 mg/kg (después de 4 hrs.) inyección, hasta las 24 hrs.	LPS (200 µg) de <i>Salmonella typhimurium</i> por 24 hrs	Control: PBS; LPS ; LPS + luteolina: LPS seguida de Luteolina; grupo de referencia: prednisolona (1mg/kg).	Inhibe mediadores de la inflamación inducidos por LPS incluyendo: TNF alfa, NO, PGE2	Kanai <i>et al.</i> , 2016z
Mastitis inducida por <i>Staphylococcus aureus</i> (S. aureus) en ratones BALB/nC	25, 50 y 100 mg/kg; inyectando 4 veces a las 6, 12, 18 y 24 hrs. después de la estimulación con S. aureus	100 µL de S. aureus (10 ⁷ CFU x 10 µL) por 24 hrs.	Control: sin mastitis ni tratamiento; grupo con mastitis: inyección de S. aureus sin tratamiento; Grupo de mastitis con tratamiento: inyección de S. aureus + Luteolina; grupo de referencia: S. aureus seguida de dexametasona	Desregula elevación de S. aureus de TNF-alfa, IL-6, y IL-1 beta y proteínas de manera dosis dependiente	Guo <i>et al.</i> , 2017
Pancreatitis severa precisa (SAP) en ratones ICR	100 mg/kg (2 hrs. Después de inducción de SAP	50 mg/kg de ceruleina(1,3 y 6 hrs.)	Control: Sin SAP solo sol. Salina; Grupo SAP: 35% de propanediol y la inducción de SAP; grupo de SAP+ luteolina.	Reducción significativa en los niveles de TNF-alfa y IL-6 en suero y en páncreas, eleva niveles de HO- 1 y IL-10 en suero	Xiong <i>et al.</i> , 2017



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Efecto de la Luteolina en Enfermedad Periodontal.

La organización mundial de la salud considera a la enfermedad periodontal como una enfermedad inducida por microbioma inflamatoria, inmunológica, crónica y multifactorial. La periodontitis es una infección polimicrobial debido a un incremento

de patógenos en la microbiota (68,69). De manera sinérgica la microbiota se transforma a una comunidad disbiota, la acumulación de placa dentobacteriana alrededor del diente a nivel gingival o subgingival da lugar a una respuesta inflamatoria en los tejidos que rodean a los dientes. La inflamación de la encía conduce a la destrucción del hueso alveolar y pérdida de la adherencia al diente, es una enfermedad progresiva que evoluciona de la gingivitis (inflamación reversible) a enfermedad periodontal y está en correlación directa con factores modificables y

no modificables (70). Durante mucho tiempo la periodontitis ha estado sujeta a un gran número de investigaciones encaminadas a identificar la asociación de este padecimiento con otras enfermedades (71). Bacterias asociadas a la periodontitis ha sido sugeridas como patógenos en enfermedades sistémicas, pero aún es pronto para establecer conclusiones definitivas (72). En base a su patogenia se considera que *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* son los patógenos más importantes en la enfermedad periodontal del adulto. Se considera de *Porphyromonas gingivalis* en bajas concentraciones



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



puede actuar en sistema inmune y convertir la microbiota de simbiótica a disbiótica y provocar enfermedades Inflamatoria (68), mediante la activación de tres vías el primera instancia alterando las respuesta de los receptores semejantes a Toll, expresando IL-8 y finalmente alterando el sistema del complemento. (23,24). *Porphyromonas gingivalis* puede bloquear la expresión de IL-8, que es producida por células epiteliales en respuesta a otras bacterias, por la secreción de serin-fosfatasas que bloquea la síntesis de IL-8 (73). Este proceso retrasa el reclutamiento de neutrófilos y facilita la colonización inicial de microorganismos en el periodonto (74). Otra bacteria *Treponema denticola*, también son capaces de manipular la respuesta del huésped a la producción de IL8 (28). Por otra parte, *Porphyromonas gingivalis* es capaz de evitar la detección del complemento mediante la síntesis de gingipains (cisteína-proteasas solubles y unidas a membrana), estas enzimas hidrolizan a los factores C4 y C5 en los fragmentos activos C5a (activador celular) y C3B (potenciador de fagocitosis) y degradarlos (75). El receptor C5a está involucrado en el intercambio con TL2 que es activado por *Porphyromonas gingivalis*. Este intercambio incrementa la respuesta inflamatoria y desacopla la capacidad de los leucocitos para realizar sus funciones en la eliminación de patógenos (76). La patogenicidad de esta bacteria es significativamente incrementada por la producción de más toxinas y enzimas. La pérdida de la adherencia y el incremento en la profundidad de la bolsa periodontal se debe a la acción concertada con otros periodontopatógenos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* que involucrado en la colonización final.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Por este motivo la patogénesis de la enfermedad periodontal es el resultado de una compleja interacción entre patógenos periodontales y la respuesta del huésped que está controlada por factores ambientales y genéticos. Otros conceptos denominado hipótesis ecológica de la placa considera que un grupo de bacterias son capaces de crear un ecosistema capa de inducir la enfermedad periodontal (77). Por este motivo la patogénesis de la enfermedad podría ser el resultado de la disbiosis en la microbiota causada por estrés ecológico debido el enriquecimiento de diversos patógenos (78). Por este motivo la destrucción e inflamación del periodonto es no solo el resultado de periodontopatógenos sino por la disbiosis entre la microbiota que inducen (79). La bacterias orales y sus moléculas inflamatorias pueden invadir el cuerpo por dos vías a saber, el torrente sanguíneo y la trato digestivo (Figura 7). La diseminación al torrente sanguíneo es posible porque anatómicamente la bolsa periodontal está en contacto con el torrente sanguíneo, sus contenidos (productos bacteriales, inmunocomplejos y mediadores de inflamación) se difunden y alcanza diferentes sitios del cuerpo humano (80). Bacterias capaces de moverse son capaces de migrar e invadir el epitelio y tejido conectivo /81) antes de alcanzar el torrente sanguíneo. En pacientes con enfermedad periodontal la ulceración es la causa principal de la bacteremia. Endo y exotoxinas son capaces de alcanzar el torrente sanguíneo y difundirse para sus ejercer su citotoxicidad. Los LPS son endotoxinas de la membrana externa son responsables de la inducción de citocinas como IL-1 β , TNF α , IL-6 (82) que afectan otros tejidos entre los que se encuentra el hígado.

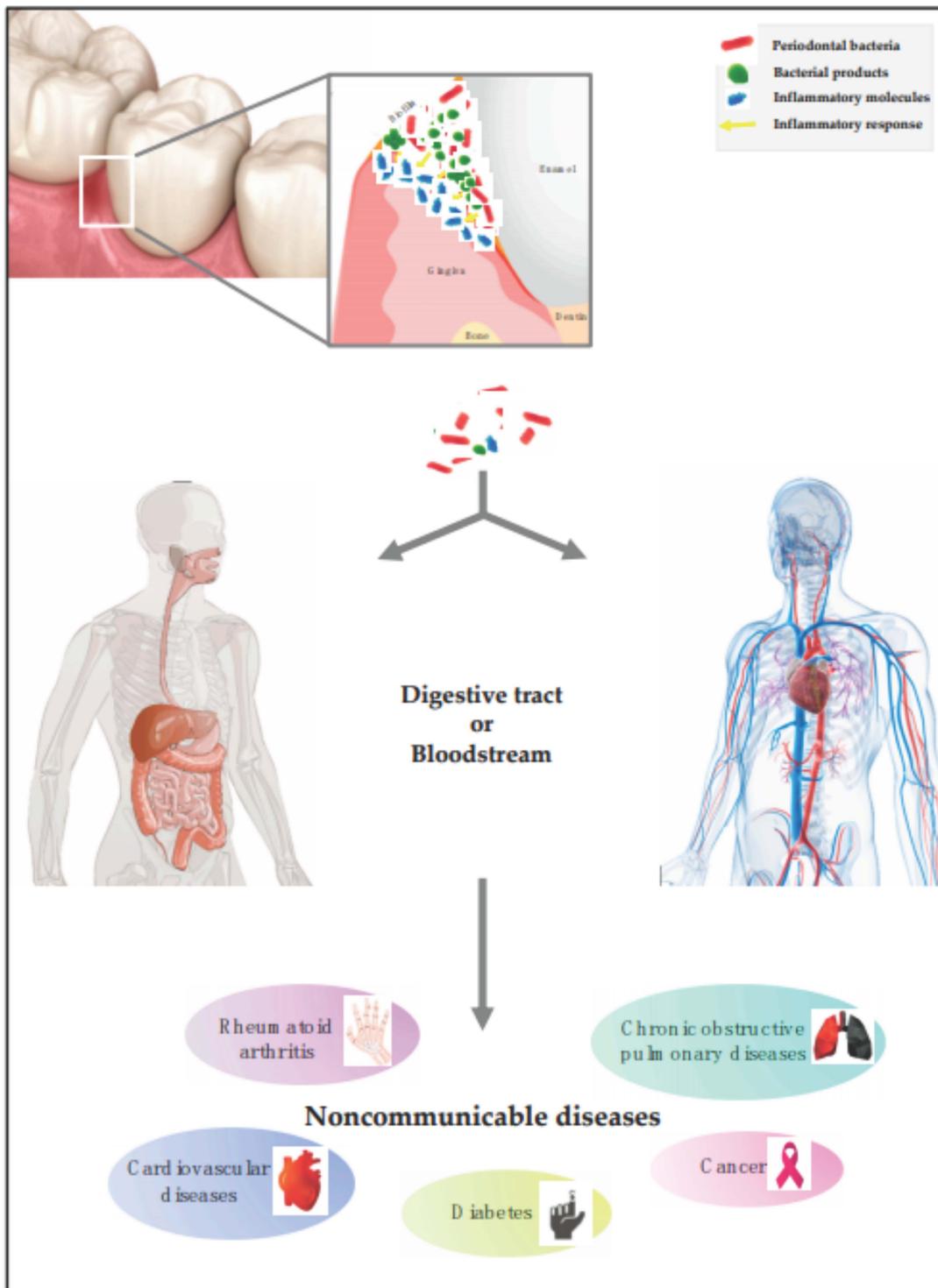


Fig.7 Proceso de invasión al cuerpo por bacteria periodontal. (Microorganismos. 2019 Oct 9;7(10))



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Finalmente las bacterias se diseminan por procesos alimenticios alcanzando el estómago en donde patógenos y toxinas resisten el pH ácido (83,84) y de esta manera ocasionan otras enfermedades sistémicas como diabetes, enfermedades pulmonares, artritis reumatoide, cáncer y cardiovasculares (Fig 8)



Fig.8 Microorganismos asociados a diferentes enfermedades sistémicas. Modificado de: Microorganismos. 2019 Oct 9;7(10)



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Por la importancia en el control de la enfermedad periodontal en la salud oral y en su impacto en el desarrollo de enfermedades sistémicas, se ha realizado considerables esfuerzos en el diseño, desarrollo y descubrimiento de fármacos que no ejerzan efectos nocivos en el huésped y que contribuyan al control de placa y de la respuesta inflamatoria por este motivo en modelos *in vivo* e *in vitro* se ha evaluado el papel de los flavonoides en el control de estos mecanismos. En lo que corresponde a luteolina se ha establecido con certeza que en fibroblastos gingivales luteolina regula la producción de IL-1 β y de COX2 mediante la inhibición de MAP K (The effect of flavonoids on transduction mechanisms in lipopolysaccharide-treated human gingival fibroblasts. En otros estudios se ha reportado que luteolina regula la expresión de IL-6 y NO en macrófagos (Effects of luteolin on the release of nitric oxide and interleukin-6 by macrophages stimulated with lipopolysaccharide from *Prevotella intermedia*).

Y en modelos *in vivo* luteolina disminuye los síntomas de la enfermedad periodontal. en ratas Wistar The effect of luteolin in prevention of periodontal disease in Wistar rats.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Extractos vegetales en el tratamiento de la enfermedad periodontal.

En la medicina tradicional mexicana el uso plantas o extractos vegetales han sido utilizados en el tratamiento del “diente flojo”, “aflojada de la dentadura”, “flojedad de los dientes”, que se consideran propios del envejecimiento como resultado del cansancio y por este motivo los dientes se aflojan. Y los tratamientos dentales buscan apretar el diente por lo que se utilizan algunas plantas y sus infusiones como aguacate, cadillo, chicozapote, manzanilla y el palo colorado. En la actualidad se ha establecido que el cepillado de los dientes debe ser realizado después de cada comida y es aconsejable realizarlo con dentífricos (antisépticos, cicatrizantes, desestabilizantes, desmineralizantes, antiinflamatorios) con el uso de colutorio o enjuague bucal en los que se su mecanismo de acción está condicionado a la presencia de determinados componentes.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Conclusiones

Como se describió en líneas anteriores el uso de plantas medicinales y no medicinales, ha sido de utilidad para la humanidad desde tiempos ancestrales en muchos países, y México no es la excepción, ya que es un gran exponente de esta práctica, por poseer una basta biodiversidad en todos sus nichos ecológicos. En la actualidad se ha comenzado a experimentar con los principios activos de estas plantas tanto en modelos *in vivo* como en modelos *in vitro*, como es el caso de luteolina, que se encuentra abundantemente en diversas plantas. En el caso particular de este flavonoide se considera que es un buen candidato para su uso farmacológico ya que posee una baja toxicidad, buena biodisponibilidad, estabilidad y diversos efectos benéficos para la salud. Sin embargo, aún falta mayor investigación sobre la fase biológica y fase clínica para encontrar el mejor blanco de acción, así como desarrollar un vehículo adecuado que potencie su biodisponibilidad, estabilidad y especificidad.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



Referencias.

- 1.- Treutter D. Significance of flavonoids in plant resistance and enhancement of their biosynthesis. *Plant Biol (Stuttg)*. 2005 Nov;7(6):581-91.
- 2.- Lei Chena, Hui Tenga, Zhenglu Xieb, Hui Caoc, Wai San Cheangc, Krystyna Skalicka-Woniak D, Milen I. Georgiev e,f, and Jianbo Xiaoc. Modifications of dietary flavonoids towards improved bioactivity: An update on structure-activity relationship. Chen L et al. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018,vo. 58, No. 4, 513527.
- 3.- Amaral, S., Mira, L., Nogueira, J. M. F., da Silva, A. P. and Florêncio, M. H. Plant extracts with anti-inflammatory properties-A new approach for characterization of their bioactive compounds and establishment of structure-antioxidant activity relationships. *Bioorganic Med. Chem.*2009, 17:1876–1883
4. Swaminathan, A., Basu, M., Bekri, A., Drapeau, P., Kundu, TK. The dietary flavonoid, luteolin, negatively affects neuronal differentiation. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2019, 12, 1–7.
- 5.- Manzoor, M. F., Zeng, X.-A., Rahaman, A., Siddeeg A., Aadil R M., Ahmed, Z., Niu, D. (2019). Combined impact of pulsed electric field and ultrasound on bioactive compounds and FT-IR analysis of almond extract. *Journal of Food Science and Technology*: 56(5), 2355– 2364. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-03627-7>
- 6.- Selvi, R. B., Swaminathan, A., Chatterjee, S., Shanmugam, M. K., Li, F., Ramakrishnan, G. B., ... Kundu, T. K. Inhibition of p300 lysine acetyltransferase activity by luteolin reduces tumor growth in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) xenograft mouse model. *Oncotarget*, 2015, 6(41), 43806. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6245>



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



- 7.- López-Lázaro M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. Med. Chem. 2009, 17:1876–1883
- 8.- Dai, Mumper 2010
- 9.- (Zhang, Liu, Cui, Yang, & Yang. Total synthesis of luteolin. *J Chem Res* 2014, 38(1), 60-61.
- 10.- Yang S.F., Ramasamy R-, Naka, Y., Schmidt A.M. (2003). Glycation, inflammation, and RAGE: a scaffold for the macrovascular complications of diabetes and beyond. *Circulation Res* 2003, 93 (12), 1159-1169.
- 11.- Yao, H., Du, X., Yang, L., Wang, F., Zhao C., Zu, Y. Microwave-assisted method for simultaneous extraction and hydrolysis for determination of flavonol glycosides in Ginkgo foliage using Brønsted acidic ionic-liquid GO3S (Ch₂)₄ min, HSO₄ aqueous solutions. *Int J of Mol Sci* 2012, 14 (7), 8775-8788.
- 12.- Li J.F., Wang, L.S., Bai, H.Q., Yang, B., Chen Z.G. Synthesis and structure characterization of novel luteolin derivatives. *Chemo f Nat Comp* 2010, 56(5) 716-718.
- 13.- Xhou, P., Li, L.-P., Luo, S.-Q., Jiang, H.-D., Zeng S. Intestinal absorption of luteolin from peanut hull extract is more efficient than that from individual pure luteolin. *J Agric. And Food Chem*. 56(1), 296-300.
- 14.- Jansat, J.M., Costa, J., Salva, P., Fernandez F. J., Martinez-Tobed, A. Absolute bioavailability, pharmacokinetics, and urinary excretion of the novel antimigraine agent almotriptan in healthy male volunteers. *J. of Clin. Pharmacol*. 42 (12), 1303-1310.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



- 15.- Turner, M.D., Nedjai, B., Hurst, T., Pennington, D.J., 2014. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim. Biophys. Acta* 1843, 2563–2582.
- 16.- Jeon, I.H., Kim, H.S., Kang, H.J., Lee, H.S., Jeong, S.I., Kim, S.J., Jang, S.I., 2014. Antiinflammatory and antipruritic effects of luteolin from *Perilla* (*P. frutescens* L.) leaves. *Molecules* 19, 6941–6951.
- 17.- Kim, E., Yoon, K.D., Lee, W.-S., Yang, W.S., Kim, S.H., Sung, N.Y., Baek, K.-S., Kim, Y., Htwe, K.M., Kim, Y.-D., Hong, S., Kim, J.-H., Cho, J.Y., Syk/Src-targeted antiinflammatory activity of *Codariocalyx motorius* ethanolic extract. *J. Ethnopharmacol.* 2014, 155, 185–193.
- 18.- Li, Y.C., Yeh, C.H., Yang, M.L., Kuan, Y.H., 2012. Luteolin suppresses inflammatory mediator expression by blocking the Akt/NFkappaB pathway in acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice. *Evid. Based Complement. Altern. Med.* 2012, 383608.
- 19.- Pandurangan, A.K., Esa, N.M., 2014. Luteolin, a bioflavonoid inhibits colorectal cancer through modulation of multiple signaling pathways: a review. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014, 15, 5501–5508.
- 20.-Wall, C., Lim, R., Poljak, M., Lappas, M. Dietary flavonoids as therapeutics for preterm birth: luteolin and kaempferol suppress inflammation in human gestational tissues in vitro. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2013, 485201.
- 21.- Yang, W.S., Kim, D., Yi, Y.-S., Kim, J.H., Jeong, H.Y., Hwang, K., Kim, J.-H., Park, J., Cho, J.Y., AKT-targeted anti-inflammatory activity of the methanol extract of *Chrysanthemum indicum* var. *albescens*. *J. Ethnopharmacol.* 2017, 201, 82–90.
- 22.- Baek, K.S., Yi, Y.S., Son, Y.J., Jeong, D., Sung, N.Y., Aravinthan, A., Kim, J.H., Cho, J.Y. Comparison of anticancer activities of Korean red ginseng-derived fractions. *J. Ginseng Res.* 2017, 41, 386–391.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



- 23.- Choi, M.R., Kwak, S.M., Bang, S.H., Jeong, J.E., Kim, D.J. Chronic saponin treatment attenuates damage to the pancreas in chronic alcohol-treated diabetic rats. *J. Ginseng Res.* 2017, 41, 503–512.
- 24.- Lopez-Lazaro, M. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini Rev. Med. Chem.* 2009, 9, 31–59.
- 25.- Seelinger, G., Merfort, I., Schempp, C.M. Anti-oxidant, anti-inflammatory and antiallergic activities of luteolin. *Planta Med.* 2008, 74, 1667–1677.
- 26.- Ode, O.D., Asuzu, I.U. Luteolin isolate from the methanol extract identified as the single-carbon compound responsible for broad antiulcer activities of *Cassia singueana* Leaves. *IOSR J. Pharm.* 2014, 4, 17–23.
- 27.- Griffith, J.W., Sokol, C.L., Luster, A.D. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2014, 32, 659–702.
28. Wu, W., Li, D., Zong, Y., Zhu, H., Pan, D., Xu, T., Wang, T., Wang, T. Luteolin inhibits inflammatory responses via p38/MK2/TTP-mediated mRNA stability. *Molecules* 2013, 18, 8083–8094.
- 29.- Xia, F., Wang, C., Jin, Y., Liu, Q., Meng, Q., Liu, K., Sun, H. Luteolin protects HUVECs from TNF-alpha-induced oxidative stress and inflammation via its effects on the Nox4/ROS-NF-kappaB and MAPK pathways. *J. Atheroscler. Thromb.* 2014, 21, 768–783.
- 30.- Chen, D., Bi, A., Dong, X., Jiang, Y., Rui, B., Liu, J., Yin, Z., Luo, L. Luteolin exhibits anti-inflammatory effects by blocking the activity of heat shock protein 90 in macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014, 443, 326–332.
- 31.- Li, G., Liang, X., Lotze, M.T. HMGB1: the central cytokine for all lymphoid cells. *Front Immunol.* 2013, 4, 68.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



- 32.- Funaro, A., Wu, X., Song, M., Zheng, J., Guo, S., Rakariyatham, K., Rodriguez-Estrada, M.T., Xiao, H. Enhanced anti-inflammatory activities by the combination of luteolin and tangeretin. *J. Food Sci.* 2016, 81, H1320–H1327.
33. Park, C.M., Jin, K.S., Lee, Y.W., Song, Y.S. Luteolin and chicoric acid synergistically inhibited inflammatory responses via inactivation of PI3K-Akt pathway and impairment of NF-kappaB translocation in LPS stimulated RAW 264.7 cells. *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 660, 454–459.
34. Park, C.M., Park, J.Y., Noh, K.H., Shin, J.H., Song, Y.S. *Taraxacum officinale* Weber extracts inhibit LPS-induced oxidative stress and nitric oxide production via the NF-κB modulation in RAW 264.7 cells. *J. Ethnopharmacol.* 2011, 133, 834–842.
- 35.- Jung, H.A., Jin, S.E., Min, B.S., Kim, B.W., Choi, J.S. Anti-inflammatory activity of Korean thistle *Cirsium maackii* and its major flavonoid, luteolin 5-O-glucoside. *Food Chem. Toxicol.* 2012, 50, 2171–2179.
- 36.- Jin, M., Son, K.H., Chang, H.W. Luteolin-7-O-glucoside suppresses leukotriene C(4) production and degranulation by inhibiting the phosphorylation of mitogen activated protein kinases and phospholipase Cgamma1 in activated mouse bone marrow-derived mast cells. *Biol. Pharm. Bull.* 2011, 34, 1032–1036.
- 37.- Choi, J.S., Islam, M.N., Ali, M.Y., Kim, Y.M., Park, H.J., Sohn, H.S., Jung, H.A. The effects of C-glycosylation of luteolin on its antioxidant, anti-Alzheimer's disease, antidiabetic, and anti-inflammatory activities. *Arch. Pharm. Res.* 2014, 37, 1354–1363.
- 38.- Lee, J.O., Jeong, D., Kim, M.Y., Cho, J.Y. ATP-binding pocket-targeted suppression of Src and Syk by luteolin contributes to its anti-inflammatory action. *Mediat. Inflamm.* 2015, 967053.
, 581–587.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



- 39.- Lee, Y.S., Kim, M.S., Lee, D.H., Kwon, T.H., Song, H.H., Oh, S.R., Yoon, D.Y., Luteolin 8-C-beta-fucopyranoside downregulates IL-6 expression by inhibiting MAPKs and the NF-kappaB signaling pathway in human monocytic cells. *Pharmacol. Rep.* 2015, 67, 581–587.
40. Zhou, F., Qu, L., Lv, K., Chen, H., Liu, J., Liu, X., Li, Y., Sun, X. Luteolin protects against reactive oxygen species-mediated cell death induced by zinc toxicity via the PI3K-Akt-NF-kappaB-ERK-dependent pathway. *J. Neurosci. Res.* 2011, 89, 1859–1868.
- 41.- Lee, J.K., Kim, S.Y., Kim, Y.S., Lee, W.H., Hwang, D.H., Lee, J.Y. Suppression of the TRIF-dependent signaling pathway of Toll-like receptors by luteolin. *Biochem. Pharmacol.* 2009, 77, 1391–1400.
- 42.- Sung, J., Lee, J. Anti-inflammatory activity of butein and luteolin through suppression of NFkappaB activation and induction of heme oxygenase-1. *J. Med. Food* 2015, 18, 557–564.
- 43.- Ando, C., Takahashi, N., Hirai, S., Nishimura, K., Lin, S., Uemura, T., Goto, T., Yu, R., Nakagami, J., Murakami, S., Kawada, T. Luteolin, a food-derived flavonoid, suppresses adipocyte-dependent activation of macrophages by inhibiting JNK activation. *FEBS Lett.* 2009, 583, 3649–3654.
- 44.- Nunes, C., Almeida, L., Barbosa, R.M., Laranjinha, J. Luteolin suppresses the JAK/ STAT pathway in a cellular model of intestinal inflammation. *Food Funct.* 2017, 8, 387–396.
- 45.- Kim, J.A., Kim, D.K., Kang, O.H., Choi, Y.A., Park, H.J., Choi, S.C., Kim, T.H., Yun, K.J., Nah, Y.H., Lee, Y.M. Inhibitory effect of luteolin on TNF-alpha-induced IL-8 production in human colon epithelial cells. *Int. Immunopharmacol.* 2005, 5, 209–217.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



- 46.- Liu, C.W., Lin, H.W., Yang, D.J., Chen, S.Y., Tseng, J.K., Chang, T.J., Chang, Y.Y. Luteolin inhibits viral-induced inflammatory response in RAW264.7 cells via suppression of STAT1/3 dependent NF-kappaB and activation of HO-1. *Free Radic. Biol. Med.* 2016, 95, 180–189.
- 47.- Lou, L., Liu, Y., Zhou, J., Wei, Y., Deng, J., Dong, B., Chai, L. Chlorogenic acid and luteolin synergistically inhibit the proliferation of interleukin-1beta-induced fibroblast-like synoviocytes through regulating the activation of NF-kappaB and JAK/ STAT-signaling pathways. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2015, 37, 499–507.
- 48.- Kang, O.-H., Choi, J.-G., Lee, J.-H., Kwon, D.-Y. Luteolin isolated from the flowers of *Lonicera japonica* suppresses inflammatory mediator release by blocking NF-kB and MAPKs activation pathways in HMC-1 Cells. *Molecules* 2010, 15, 385–398.
- 49.- Deqiu, Z., Kang, L., Jiali, Y., Baolin, L., Gaolin, L., 2011. Luteolin inhibits inflammatory response and improves insulin sensitivity in the endothelium. *Biochimie* 93, 506–512.
- 50.- Zhu, L.H., Bi, W., Qi, R.B., Wang, H.D., Lu, D.X., 2011. Luteolin inhibits microglial inflammation and improves neuron survival against inflammation. *Int. J. Neurosci.* 121, 329–336.
51. Kao, T.K., Ou, Y.C., Lin, S.Y., Pan, H.C., Song, P.J., Raung, S.L., Lai, C.Y., Liao, S.L., Lu, H.C., Chen, C.J. Luteolin inhibits cytokine expression in endotoxin/cytokine-stimulated microglia. *J. Nutr. Biochem.* 2011, 22, 612–624.
- 52.- Lv, L., Lv, L., Zhang, Y., Kong, Q. Luteolin prevents LPS-induced TNF- α expression in cardiac myocytes through inhibiting NF-kB signaling pathway. *Inflammation* 2011, 34, 620–629.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



- 53.- Lamy, S., Moldovan, P.L., Ben Saad, A., Annabi, B., Biphasic effects of luteolin on interleukin-1beta-induced cyclooxygenase-2 expression in glioblastoma cells. *Biochim. Biophys. Acta* 2015, 1853, 126–135.
- 54.- Kim, E., Yoon, K.D., Lee, W.-S., Yang, W.S., Kim, S.H., Sung, N.Y., Baek, K.-S., Kim, Y., Htwe, K.M., Kim, Y.-D., Hong, S., Kim, J.-H., Cho, J.Y. Syk/Src-targeted antiinflammatory activity of *Codariocalyx motorius* ethanolic extract. *J. Ethnopharmacol.* 2014, 155, 185–193.
- 55.- Kim, H.J., Lee, W., Yun, J.M. Luteolin inhibits hyperglycemia-induced proinflammatory cytokine production and its epigenetic mechanism in human monocytes. *Phytother. Res.* 2014, 28, 1383–1391.
- 56.- Hytti, M., Piippo, N., Korhonen, E., Honkakoski, P., Kaarniranta, K., Kauppinen, A. Fisetin and luteolin protect human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress-induced cell death and regulate inflammation. *Sci. Rep.* 2015, 5, 17645.
57. Jia, Z., Nallasamy, P., Liu, D., Shah, H., Li, J.Z., Chitrakar, R., Si, H., McCormick, J., Zhu, H., Zhen, W., Li, Y. Luteolin protects against vascular inflammation in mice and TNF-alpha-induced monocyte adhesion to endothelial cells via suppressing IKappaBalpha/NF-kappaB signaling pathway. *J. Nutr. Biochem.* 2015, 26, 293–302.
- 58.- Domitrovic, R., Cvijanovic, O., Pugel, E.P., Zagorac, G.B., Mahmutefendic, H., Skoda, M. Luteolin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in mice through inhibition of platinum accumulation, inflammation and apoptosis in the kidney. *Toxicology* 2013, 310, 115–123.
- 59.- Choi, E.M., Lee, Y.S. Luteolin suppresses IL-1beta-induced cytokines and MMPs production via p38 MAPK, JNK, NF-kappaB and AP-1 activation in human synovial sarcoma cell line, SW982. *Food Chem. Toxicol.* 2010, 48, 2607–2611.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



- 60.- Kang, O.-H., Choi, J.-G., Lee, J.-H., Kwon, D.-Y. Luteolin isolated from the flowers of *Lonicera japonica* suppresses inflammatory mediator release by blocking NF- κ B and MAPKs activation pathways in HMC-1 Cells. *Molecules* 2010, 15, 385–398.
61. Kuo, M.Y., Liao, M.F., Chen, F.L., Li, Y.C., Yang, M.L., Lin, R.H., Kuan, Y.H. Luteolin attenuates the pulmonary inflammatory response involves abilities of antioxidation and inhibition of MAPK and NFkappaB pathways in mice with endotoxininduced acute lung injury. *Food Chem. Toxicol.* 2011, 49, 2660–2666.
- 62.- Rostoka, E., Isajevs, S., Baumanė, L., Line, A., Silina, K., Dzintare, M., Sharipova, J., Svirina, D., Kalvinsh, I., Sjakste, N. Effects of lycopene, indole-3-carbinol, and luteolin on nitric oxide production and iNOS expression in organ-specific rats. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2010, 61, 275–285.
- 63.- Qiao, H., Zhang, X., Zhu, C., Dong, L., Wang, L., Zhang, X., Xing, Y., Wang, C., Ji, Y., Cao, X. Luteolin downregulates TLR4, TLR5, NF-kappaB and p-p38MAPK expression, upregulates the p-ERK expression, and protects rat brains against focal ischemia. *Brain Res.* 2012, 1448, 71–81.
- 64.- Kutil, Z., Temml, V., Maghradze, D., Pribylova, M., Dvorakova, M., Schuster, D., Vanek, T., Landa, P. Impact of wines and wine constituents on cyclooxygenase-1, cyclooxygenase-2, and 5-lipoxygenase catalytic activity. *Mediat. Inflamm.* 2014, 8.
- 65.- Xiong, J., Wang, K., Yuan, C., Xing, R., Ni, J., Hu, G., Chen, F., Wang, X. Luteolin protects mice from severe acute pancreatitis by exerting HO-1-mediated anti-inflammatory and antioxidant effects. *Int. J. Mol. Med.* 2017, 39, 113–125.
66. Araujo, J.A., Zhang, M., Yin, F. Heme oxygenase-1, oxidation, inflammation, and atherosclerosis. *Front. Pharmacol.* 2012, 3, 119.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



67. Xia, N., Chen, G., Liu, M., Ye, X., Pan, Y., Ge, J., Mao, Y., Wang, H., Wang, J., Xie, S. Anti-inflammatory effects of luteolin on experimental autoimmune thyroiditis in mice. *Exp. Ther. Med.* 2016, 12, 4049–4054.
- 68.. AlJehani, Y.A. Risk factors of periodontal disease: Review of the literature. *Int. J. Dent.* 2014, 2014, 182513
69. Bartold, P.M.; Van Dyke, T.E. Periodontitis: A host-mediated disruption of microbial homeostasis. *Unlearning/learned concepts. Periodontology* 2013, 62, 203–217.
70. Costalonga, M.; Herzberg, M.C. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunol. Lett.* 2014, 162, 22–38. [
71. Linden, G.J.; Hersberg, M.C.; Working group 4 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and systemic diseases: A record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J. Periodontol.* 2013, 84, S20–S23.
72. Holmstrup, P.; Damgaard, C.; Olsen, I.; Klinge, B.; Flyvbjerg, A.; Nielsen, C.H.; Hansen, P.R. Comorbidity of periodontal disease: Two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *J. Oral Microbiol.* 2017, 9, 1332710
73. Hasegawa, Y.; Tribble, G.D.; Baker, H.V.; Mans, J.J.; Handfield, M.; Lamont, R.J. Role of *Porphyromonas gingivalis* SerB in gingival epithelial cell cytoskeletal remodeling and cytokine production. *Infect. Immun.* 2008, 76, 2420–2427
74. Darveau, R.P.; Belton, C.M.; Reife, R.A.; Lamont, R.J. Local chemokine paralysis, a novel pathogenic mechanism for *Porphyromonas gingivalis*. *Infect. Immun.* 1998, 66, 1660–1665
75. Hajishengallis, G.; Lamont, R.J. Beyond the red complex and into more complexity: The polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol. Oral Microbiol.* 2012, 27, 409–419.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



76. Hussain, M.; Stover, C.M.; Dupont, A.P. Gingivitis in Periodontal Disease and Atherosclerosis—Scenes of Action for Antimicrobial Peptides and Complement. *Front. Immunol.* 2015, 6, 45.
77. Hugues, F. Periodontium and Periodontal Disease. In *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences*, 1st ed.; Vishwakarma, A., Sharpe, P., Shi, S., Ramalingam, M., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2015; pp. 433–444.
78. Hugues, F. Periodontium and Periodontal Disease. In *Stem Cell Biology and Tissue Engineering in Dental Sciences*, 1st ed.; Vishwakarma, A., Sharpe, P., Shi, S., Ramalingam, M., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2015; pp. 433–444.
79. Wang, G.P. Defining functional signatures of dysbiosis in periodontitis progression. *Genome Med.* 2015, 7, 40.
80. Vieira Colombo, A.P.; Magalhães, C.B.; Hartenbach, F.A.R.R.; Martins do Souto, R.; Maciel da Silva-Boghossian, C. Periodontal-disease-associated biofilm: A reservoir for pathogens of medical importance. *Microb. Pathog.* 2016, 94, 27–34.
81. Popova, C.; Dosseva-Panova, V.; Panov, V. Microbiology of Periodontal Diseases. *Biotechnol. Equip.* 2013, 27, 3754–3759.
82. Friedewald, V.E.; Komman, K.S.; Beck, J.D.; Genco, R.; Goldfine, A.; Libby, P.; Offenbacher, S.; Ridker, P.M.; Van Dike, T.E.; Roberts, W.C. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology Editors' Consensus: Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2009, 104, 59–68.
83. Yang, J.; Zhang, Q.; Chen, M.; Wu, W.Z.; Wang, R.; Liu, C.J.; Li, B.; Shi, X.L.; Du, H.S.; Tan, H.B. Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Risk of Periodontal Diseases in Han Chinese: A Case-Control Study. *Med. Sci. Monit.* 2016, 22, 121–126.



LUTEOLINA EN LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA



84. Noshō, K.; Sukawa, Y.; Adachi, Y.; Ito, M.; Mitsuhashi, K.; Kurihara, H.; Kanno, S.; Yamamoto, I.; Ishigami, K.; Igarashi, H.; et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer. *World J. Gastroenterol.* 2016, 22, 557–566
85. Gutiérrez-Venegas G, Jiménez-Estrada M, Maldonado S. *Int Immunopharmacol.* 2007 Sep;7(9):1199-210. Epub 2007 Jun 6.
86. Gutiérrez-Venegas G, Kawasaki-Cárdenas P, Arroyo-Cruz SR, Maldonado-Frías S., Luteolin inhibits lipopolysaccharide actions on human gingival fibroblasts. *Eur J Pharmacol.* 2006 Jul 10;541(1-2):95-105.
87. Gutiérrez-Venegas G, Contreras-Sánchez A. Luteolin and fisetin inhibit the effects of lipopolysaccharide obtained from *Porphyromonas gingivalis* in human gingival fibroblasts. *Mol Biol Rep.* 2013 Jan;40(1):477-85.
88. Choi EY, Jin JY, Choi JI, Choi IS, Kim SJ. *J Periodontol.* 2011 Oct;82(10):1509-17.
89. Balci Yuçe H, Toker H, Yildirim A, Tekin MB, Gevrek F, Altunbas N. *J Periodontol.* 2019 May 22.