



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA**



**EVALUACIÓN DE LAS PROPIEDADES
ANTIINFLAMATORIAS DEL AJO (*Allium sativum*)**

Trabajo monográfico de actualización

Que Para Obtener el Título de
QUÍMICA DE ALIMENTOS

PRESENTA

Citlali Mesinas Cruz

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Pedraza Chaverri

Ciudad Universitaria CD. MX. 2022



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: PEDRAZA CHAVERRI JOSE

VOCAL: DIAZ RUIZ GLORIA

SECRETARIO: MARTINEZ BARAJAS J. ELEAZAR

1er. SUPLENTE: AUDELO MENDEZ IRENE SARA

2do. SUPLENTE: NAVARRO OCAÑA ARTURO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**Laboratorio 209, Edificio F1, 2° Piso, Departamento de Biología, Facultad de Química,
Exterior S/N, Coyoacán, Cd. Universitaria, C.P. 04510, Ciudad de México.**

ASESOR DEL TEMA: Dr. José Pedraza Chaverri

SUSTENTE: Citlali Mesinas Cruz

CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
RESUMEN	9
OBJETIVOS GENERALES.....	10
1. AJO (<i>Allium sativum</i>)	12
1.1. Aspectos generales	11
1.2. Morfología	12
1.3. Composición fisicoquímica del ajo y sus componentes bioactivos	13
2. MOLÉCULAS ORGANOSULFURADAS PRESENTES EN EL AJO	14
2.1. Conversión enzimática de la alicina y los OSC derivados	16
3. DISTINTAS PRESENTACIONES Y EXTRACTOS DE AJO	18
3.1. Tiosulfinatos en el tratamiento comercial	18
3.2. AGE	18
3.3. Ajo en polvo	18
3.4. Aceite de ajo	20
4. SISTEMA INMUNE E INFLAMACIÓN	20
4.1. Células del sistema inmune	20
4.2. Inmunidad innata y adaptativa	21
4.3. Inflamación	23
4.3.1. Respuesta inflamatoria	23
4.3.2. Mediadores de la inflamación	24
4.3.3. Activación de vías inflamatorias	27
5. PROPIEDADES INMUNOMODULATORIAS DEL AJO	28
5.1. Influencia del ajo en células inmunitaria	28
6. ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL AJO	30
7. MODULACIÓN EN LA SECRECIÓN DE CITOCINAS	31
8. EFECTO DEL AJO EN TRASTORNOS INFLAMATORIOS	34
8.1. Efecto del ajo en el asma	34
8.2. Efecto del ajo en la AR	36
8.3. Efecto del ajo sobre la aterosclerosis	37

8.4. Efectos del ajo en SARS-CoV-2	38
9. PERSPECTIVAS SOBRE EL DESARROLLO DE SUPLEMENTOS DERIVADOS DEL AJO	40
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFÍA	43

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

<i>Figura 1.</i> Corte longitudinal y transversal de un bulbo maduro de ajo con seis hojas fértiles...	13
<i>Figura 2.</i> Clasificación de los principales componentes bioactivos del ajo.....	14
<i>Figura 3.</i> Compuestos de azufre extraídos del ajo en tres condiciones distintas.....	15
<i>Figura 4.</i> Principales compuestos organosulfurados bioactivos derivados de γ -glutamil-S-alil-L-cisteína (GSAC) y S-alil-L-cisteína sulfóxido (Alíina).....	17
<i>Figura 5.</i> Formación enzimática de la alicina.....	17
<i>Figura 6.</i> Enfermedades humanas importantes con síntesis desregulada de eicosanoides	25
<i>Figura 7.</i> Descripción general de la vía de la ciclooxigenasa.....	26

Tablas

<i>Tabla 1.</i> Principales OSC que se encuentran en las distintas presentaciones de ajo.....	19
<i>Tabla 2.</i> Resumen de interleucinas y sus funciones.....	27
<i>Tabla 3.</i> Investigaciones relacionadas al efecto del ajo en el estado de inflamación.....	31
<i>Tabla 4.</i> OSC presentes en el ajo y su influencia en citocinas involucradas en el estado de inflamación.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
$\gamma\delta$-T	Células T gamma delta
ABE	Ajo negro envejecido
ACE2	Enzima convertidora de angiotensina II
AGE	Extracto de ajo envejecido
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
Akt	Proteína cinasa B
Alicina	Ácido alil sulfénico
Aliína	S-alil-L-cisteína sulfóxido
AMS	Sulfuro de alil metilo
AMTS	Trisulfuro de alil metilo
ANAISA	Asociación Nacional de la Industria de Suplementos Alimenticios
AR	Artritis reumatoide
BALF	Líquido de lavado broncoalveolar
CAC	Calcificación de las arterias coronarias
CD4+	Linfocitos T auxiliares
CD8+	Linfocitos T citotóxicos
CE	Células endoteliales
COX-1	Ciclooxigenasa constitutiva
COX-2	Ciclooxigenasa inducible
COX	Ciclooxigenasa
COVID-19	Coronavirus de 2019
CYP450	Citocromo p450
DADS	Disulfuro de dialilo
DAS-28	Actividad de la enfermedad
DAS	Sulfuro de dialilo
DATS	Trisulfuro de dialilo
DC	Células dendríticas
DDTS	Tetrasulfuro de dialilo

DMS	Disulfuro de alil metilo
DPDS	Dipropil disulfuro
eNOS	NOS endotelial
GSAC	γ -glutamyl-S-alil-L-cisteína
H₂O₂	Peróxido de hidrógeno.
HAQ	Puntuación de evaluación de la salud
HO	Hemo oxigenasa
HRB	Hiperrespuesta bronquial
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular-1
IFN-γ	Interferón gamma
IFN	Interferón
IgE	Inmunoglobulina E
IL	Interleucina
iNOS	NOS inducible
JAK-STAT	Vía de activación de Janus-quinasas/transductores de señal
K₂Cr₂O₇	Dicromato de potasio
LOX	Lipoxigenasa
LPS	Lipopolisacárido
LSCI	Análisis de contraste de moteado láser
MAPK	Vía proteína cinasa activada por mitógenos
MCP-1	Proteína quimiotáctica de monocitos-1
MDA	Malondialdehído sérico
MHC I	Complejo principal de histocompatibilidad
MMP	Metaloproteinasas de matriz
NF-κB	Factor de transcripción nuclear kappa- β
NK	Células natural killer
nNOS	NOS neuronal
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintasa
Nrf-2	Factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide
OSC	Compuestos organosulfurados

OVA	Ovoalbúmina
PBMC	Células mononucleares de sangre periférica
PCR	Proteína C reactiva
PG	Prostaglandina
PGE₂	Prostaglandina E2
PGI₂	Prostaciclina
PI3K	Fosfatidilinositol-3-cinasa
PRRS	Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino
PUFA	Ácidos grasos poliinsaturados
S1PC	S-1-propenilcisteína
SAC	S-alil cisteína
SAMC	S-alil mercaptocisteína
SARS-CoV-2	Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo
SARS-CoV	Síndrome respiratorio agudo severo
STAT3	Transductor de señal y activador de la transcripción 3
TAC	Capacidad antioxidante total
TGF-β	Factor de crecimiento transformante beta
Th1	Células CD4+ tipo 1
Th2	Células CD4+ tipo 2
TJC	Articulaciones sensibles
TNF	Factor de necrosis tumoral
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
Treg	Linfocitos T reguladores
TX	Tromboxano
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

RESUMEN

El ajo es una planta que ha sido consumida por diversas culturas al pasar de los años con fines gastronómicos, siendo una de las mayormente empleadas en la condimentación de diversos platillos, sin embargo, su uso también ha sido atribuido con fines terapéuticos, esto porque se sabe presenta propiedades curativas. El ajo contiene diversos compuestos bioactivos como proteínas, minerales, carbohidratos, aminoácidos, flavonoides y principalmente los compuestos organosulfurados (OSC). Se ha demostrado que estos componentes manifiestan múltiples beneficios a la salud, presentando propiedades antioxidantes, anticancerígenas, antitumorales, antiinflamatorias y pueden actuar como inmunomoduladores.

La inflamación se entiende como una respuesta dada por el sistema inmunológico ante una agresión, que conlleva a diversos cambios fisiológico con el propósito de eliminar los agentes causantes y recuperar la homeostasis del tejido. Esta respuesta inflamatoria está generada por una serie de agentes mediadores que reconocen al agresor e inician una serie de eventos vasculares y celulares, siendo componentes importantes de este proceso porque orquestan la mayoría de estos eventos y hacen posible la resolución de esta, entre los más importantes se encuentran las barreras epiteliales, las células del sistema inmunológico, los derivados del ácido araquidónico y las citocinas. Aunque la inflamación es esencial para el correcto funcionamiento del organismo, un proceso de inflamación que no es regulado de la manera correcta puede conducir a una incorrecta resolución de este proceso y por consecuente a un estado crónico inflamatorio.

Se ha demostrado que el ajo y sus OSC presentan efectos benéficos en la respuesta inflamatoria y el estado inflamatorio esto porque puede influir sobre el sistema inmunológico en el equilibrio de células efectoras como los linfocitos T, monocitos/macrófagos, eosinófilos y células natural killer (NK). También tienen acción biológica sobre sustancias y moléculas implicadas en el proceso inflamatorio; en la regulación y expresión de citocinas, principalmente las de tipo proinflamatorio, tal es el caso de las interleucinas (IL) 1, 6, 10, 12, 13 y el factor de necrosis tumoral (TNF). Se ha demostrado su efecto en la activación de vías de señalización importantes en el proceso inflamatorio como el factor de transcripción nuclear kappa- β (NF- κ B) y las vías de transductor de señal y activador de la transcripción de las cinasa Janus (JAK-STAT). También influye en la actividad de enzimas relacionadas con este proceso, como la

ciclooxigenasa (COX), enzima que cataliza la síntesis de eicosanoides de tipo inflamatorio derivados del ácido araquidónico y la óxido nítrico sintasa (NOS), enzima implicada en la formación del óxido nítrico (NO), importante vasodilatador vascular.

Los OSC presentes en el ajo son los compuestos que se han descrito con mayor actividad bioactiva y con efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, por lo tanto, en esta investigación se pretende indagar acerca de las vías por las cuales el ajo y sus componentes bioactivos tienen efecto en mejorar el estado de inflamación y el sistema inmunológico.

OBJETIVO GENERAL

El objetivo del presente trabajo es la revisión bibliográfica de las evidencias científicas referentes a la influencia del ajo en la inmunidad y el estado de inflamación del cuerpo humano.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Influencia de los distintos OSC del ajo en mediadores inflamatorios: NO, citocinas y metabolitos del ácido araquidónico.
- Investigar las vías por las cuales los OSC del ajo puede llevar a cabo su función como posibles antiinflamatorios.
- Investigar sobre los efectos del ajo en patologías asociadas a la inflamación. Específicamente su efecto en la artritis reumatoide (AR), aterosclerosis, asma y la enfermedad por Coronavirus de 2019 (COVID-19).

1. AJO (*Allium sativum*)

1.1. Aspectos generales

El ajo (*Allium sativum*) es una planta que ha sido empleada por diversas culturas como alimento, condimento y valorada por sus propiedades terapéuticas atribuidas con el pasar de los años. Los orígenes del ajo se han descrito en Asia central, durante miles de años ha formado parte de la medicina popular, un ejemplo de ello es El Codex Ebers (papiro médico egipcio que data alrededor de 1550 a.C) en él se encuentran escritas más de 800 fórmulas terapéuticas, de las cuales 22 mencionan al ajo como un remedio eficaz para una variedad de dolencias incluyendo problemas cardíacos, dolor de cabeza, picaduras, gusanos y tumores (Block, 1985). Por lo tanto, en las últimas décadas diversos estudios se han enfocado en evaluar sus propiedades terapéuticas demostrando tener efectos antimicrobianos, antiinflamatorios, antiparasitarios, anticancerígenos, anticoagulante, antivirales, antihistamínicos, antioxidantes, así como efectos inmunomoduladores (Maldonado *et al.*, 2010; Salehi *et al.*, 2019; De Greef *et al.*, 2020).

Su nombre científico es *Allium sativum*, pertenece al género *Allium* en el que también se encuentran diversas plantas como la cebolla, el puerro, el cebollino, el espárrago, etc. (Villalobos *et al.*, 2008) mientras que “sativum” hace referencia a la especie. Sensorialmente presenta un sabor y olor fuerte, ligeramente picante. De las especies *Allium*, el ajo es el segundo principal comercialmente hablando, estando por debajo de la cebolla.

1.2. Morfología del ajo

Morfológicamente la planta de ajo se constituye de un bulbo comúnmente denominado “cabeza” que contiene bulbillos o “dientes” dispuestos alrededor del tallo (De Luis y Aller, 2008). Un bulbo presenta un tallo comprimido en forma de disco (denominado base del bulbo) de donde emergen sus hojas, estas hojas se denominan hojas estériles (cuando envuelven el bulbo y no poseen “dientes” en sus axilas) y hojas fértiles (poseen “dientes” en sus axilas), el tallo puede o no prolongarse y emerger de él, el falso tallo. El falso tallo está compuesto por la porción superior de las vainas de las hojas con lámina (Burba, 2003). En la **Figura 1**, se aprecia de manera esquemática la morfología de un diente de ajo maduro.

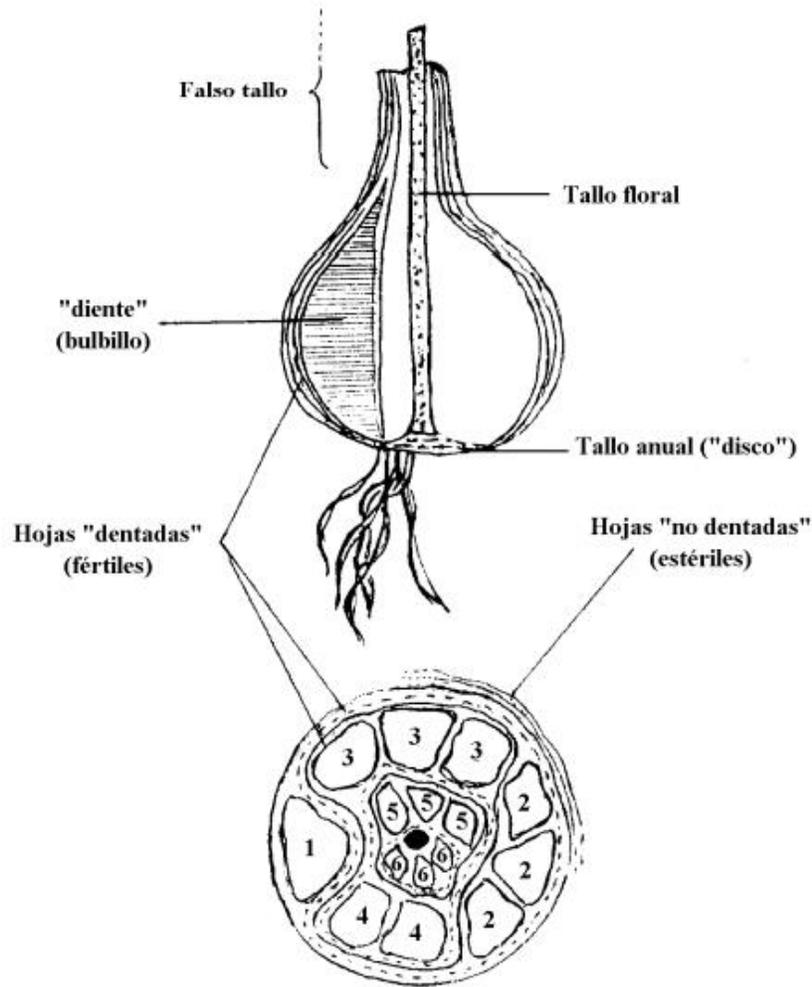


Figura 1. Corte longitudinal y transversal de un bulbo maduro de ajo con seis hojas fértiles. Los números indicados en los dientes corresponden a la hoja fértil que le da origen (Burba, 2003).

1.3 Composición fisicoquímica del ajo y sus componentes bioactivos

Los bulbos de ajo crudo fresco contienen aproximadamente 65% de agua, 28% de carbohidratos, 2% de proteínas, 1.2% de aminoácidos, 1.5% de fibra y ácidos grasos (Butt *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2020). La composición nutricional del ajo denota una elevada porción de carbohidratos, aminoácidos libres, vitaminas y minerales.

Dentro de los componentes funcionales del ajo se encuentran los OSC, oligoelementos, proteínas, polifenoles, flavonoides, taninos, saponinas, fructanos, aminoácidos, vitaminas, fibra y ácidos grasos (Gorinstein *et al.*, 2008; Diretto *et al.*, 2017; Yusuf *et al.*, 2018; Ansary *et al.*, 2020). En la **Figura 2** se resumen los principales componentes funcionales del ajo.

La característica única y que otorga su mayor funcionalidad al ajo es su alto contenido de compuestos orgánicos de azufre (los cuales, se describirán a detalle en los capítulos posteriores).

Respecto al contenido de fitoquímicos y minerales Yusuf *et al.* (2018) encontraron que los principales fitoquímicos contenidos en el ajo son alcaloides, taninos, carotenoides, saponinas, flavonoides, esteroides y cardenólidos. El ajo contiene los siguientes minerales: potasio, calcio, fósforo, hierro, magnesio, zinc y manganeso. En cuanto al contenido de vitaminas, se ha demostrado la presencia de vitaminas B1, B2, B6, C y E (Fenwick *et al.*, 1985).

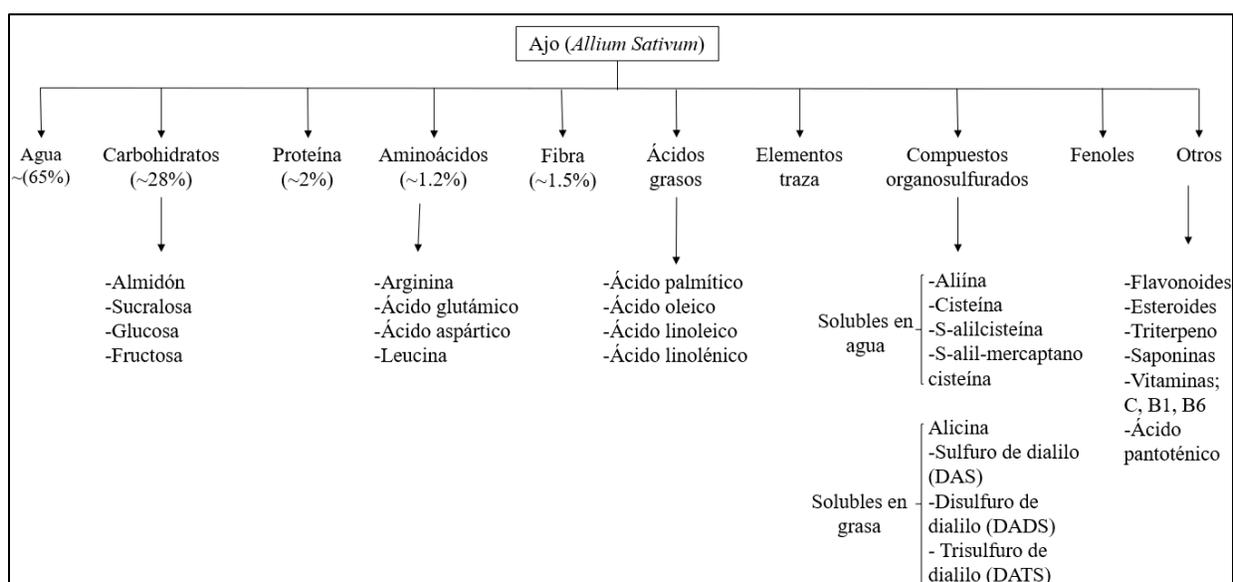


Figura 2. Clasificación de los principales componentes bioactivos del ajo (Zhang *et al.*, 2020).

2. MOLÉCULAS ORGANOSULFURADAS PRESENTES EN EL AJO

El ajo es una fuente rica en OSC, estos compuestos contribuyen a su sabor característico, olor y beneficios a la salud (De Greef *et al.*, 2020). El ajo contiene aproximadamente 3 mg/g de azufre, cuatro veces mayor que el de otras verduras y frutas con alto contenido de azufre, como la cebolla, el brócoli, la coliflor y los albaricoques. La gran mayoría de la investigación analítica y farmacológica sobre el ajo se ha centrado en sus compuestos de azufre. Este ha sido el caso no sólo por su abundancia excepcionalmente alta en el ajo, sino también porque son los únicos compuestos conocidos en el ajo que tienen actividad farmacológica en dosis que representan los niveles típicos de consumo de ajo (Lawson, 1998).

Pero, valdría la pena preguntarse ¿cómo se forman? y ¿cómo se encuentran estos compuestos?. Uno de los primeros químicos en estudiar los OSC presentes en el bulbo de ajo fue el químico alemán Theodor Wertheim en 1884, quien realizó la destilación a vapor de bulbos de ajo macerados, al realizar esta destilación obtuvo un aceite de olor acre, a esta sustancia la nombro “alilo” para el hidrocarburo presente en este aceite (Block, 1985).

Más adelante en 1944, Chavallito y Bailey determinaron que los métodos menos vigorosos que la destilación al vapor (realizada por Theodor), producen sustancias diferentes, emplearon distintos métodos de extracción, logrando aislar tres componentes presentes en el ajo, los ahora nombrados disulfuro de dialilo (DADS), el ácido alil sulfénico (alicina) y su precursor la S-alil-L-cisteína sulfóxido (aliína) (**Figura 3**). Chavallito denominó alicina a su descubrimiento, sustancia que explica el olor del ajo (Block, 1985).

En 1948 Stoll y Seebeck aislaron e identificaron la presencia de la enzima alinasa y establecieron que la aliína era el precursor estable de la alicina en los bulbos de ajo. Descubrieron que la síntesis de la alicina se lleva cabo mediante una reacción enzimática a través de la enzima alinasa, presente también en el bulbo de ajo (Block, 1985).

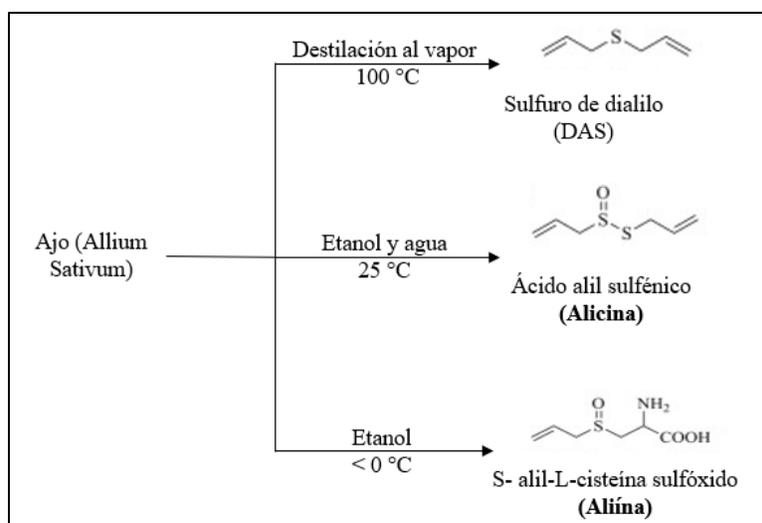


Figura 3. Compuestos de azufre extraídos del ajo en tres condiciones distintas (Harris *et al.*, 2001).

2.1. Conversión enzimática de la alicina y los OSC derivados

Como se ha mencionado con anterioridad, las propiedades funcionales del ajo están dadas en gran medida por los OSC. A continuación, se describen cómo se encuentran o se forman estos compuestos en el ajo. En primer lugar, en un diente de ajo fresco e intacto la presencia de varios OSC no existe, predominarán en su mayoría dos compuestos azufrados: γ -glutamyl-S-alil-L-cisteína (GSAC) y aliína (Maldonado *et al.*, 2010) ambos serán precursores de distintos compuestos de carácter bioactivo. La síntesis de estos OSC comienza con la conversión de GSAC en aliína por la acción de la enzima γ -glutamyl transpeptidasa y oxidasa en el citoplasma de las células vegetales (Kothari *et al.*, 2019), por otra parte, el catabolismo directo de la γ -glutamyl cisteína conduce a la formación de S-alil cisteína (SAC) y S-alil mercaptocisteína (SAMC) solubles en agua (Kothari *et al.*, 2019) (**Figura 4**). Entonces, en un diente de ajo intacto el componente mayoritario será la aliína, pero al ejercer una acción mecánica como triturar, cortar o machacar el diente de ajo se liberará una enzima vacuolar denominada alinasa, la liberación de la enzima implica una serie de reacciones que darán lugar a otros OSC. La alinasa actúa sobre la aliína para dar lugar a la formación de ácido amino acrílico y ácido alil sulfénico, dos moléculas de ácido alil sulfénico se condensan de manera espontánea para dar lugar a la formación de la alicina (**Figura 5**).

La alicina al ser un compuesto altamente inestable se descompone rápidamente en otros compuestos orgánicos de azufre, los más importantes se ilustran en la **Figura 4**. Estos compuestos se pueden clasificar en solubles en agua y en un medio oleoso (De Greef *et al.*, 2020), entre los solubles en medio oleoso se encuentran: sulfuro de dialilo (DAS), DADS, trisulfuro de dialilo (DATS), tetrasulfuro de dialilo (DDTS), dipropil disulfuro (DPDS), sulfuro de alil metilo (AMS), disulfuro de alil metilo (DMS), trisulfuro de alil metilo (AMTS), que se obtienen principalmente de la destilación al vapor. Mientras que el ajoeno y las vinilditiinas se obtienen por maceración con aceite vegetal. Además, en condiciones *in vivo*, la SAMC se forma cuando el ajoeno, el DADS o el DATS reaccionan con la cisteína (Maldonado *et al.*, 2010).

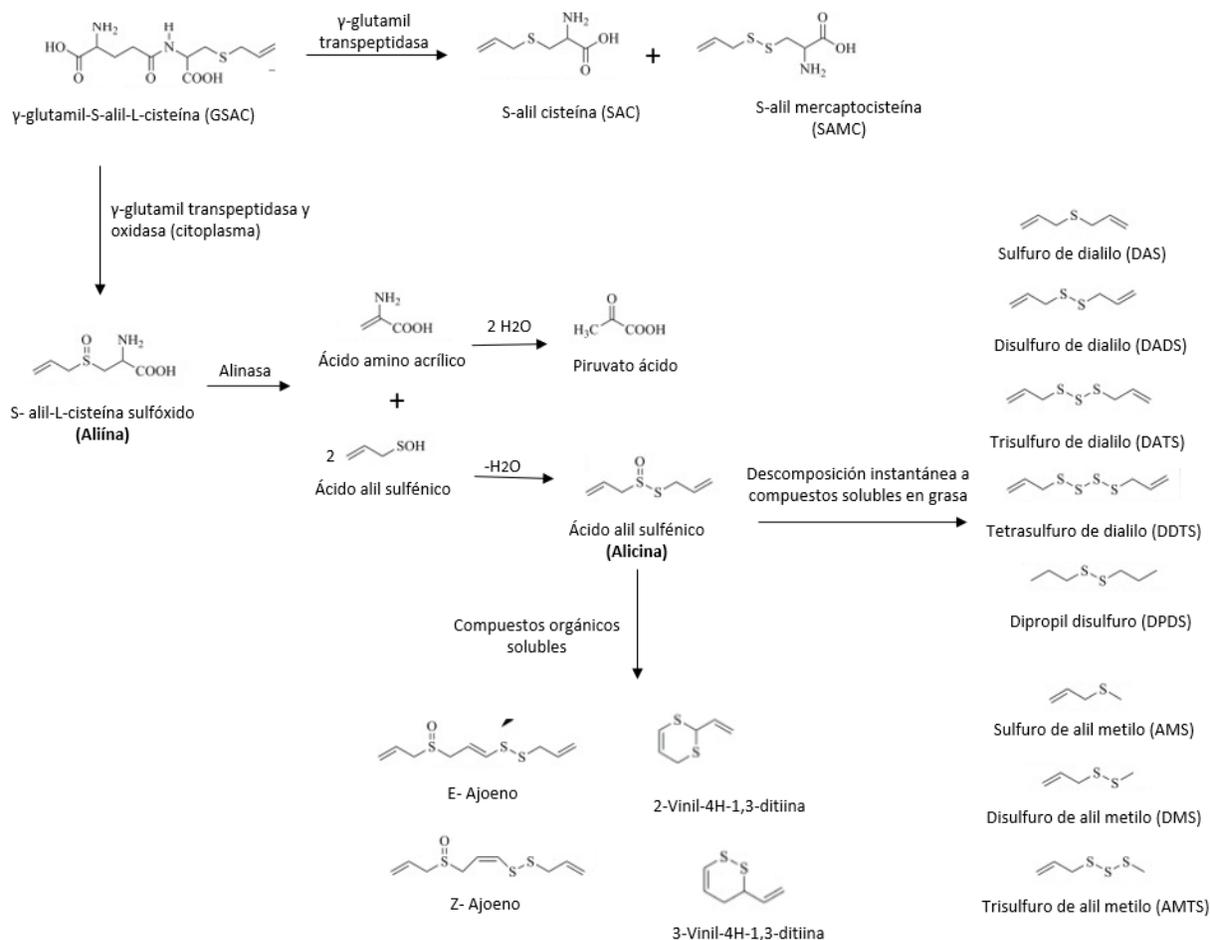


Figura 4. Principales compuestos organosulfurados bioactivos derivados de γ -glutamyl-S-allyl-L-cisteína (GSAC) y S-allyl-L-cisteína sulfóxido (Aliína) (De Greef *et al.*, 2020).

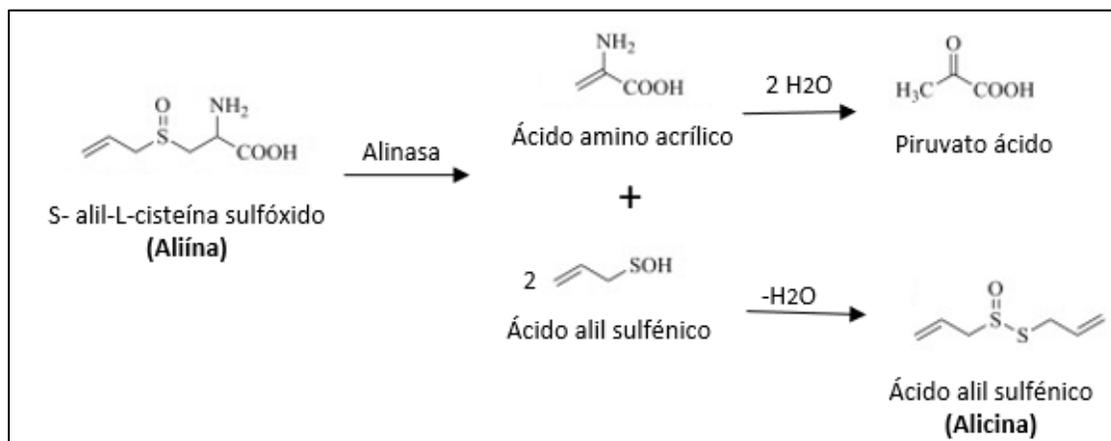


Figura 5. Formación enzimática de la alicina (Maldonado *et al.*, 2010).

3. DISTINTAS PRESENTACIONES Y EXTRACTOS DE AJO

3.1. Tiosulfinatos en el tratamiento comercial

La composición química de las diversas preparaciones de ajo que actualmente se comercializan depende de la presentación en la cual se encuentre, esto debido a que los compuestos en los que se transforman los OSC dependen del medio y la temperatura (Lawson, 1998). En la **Tabla 1**, se resumen algunos de los principales OSC presentes en diversas presentaciones de ajo, entre las principales se encuentra el ajo en polvo, el extracto de ajo envejecido (AGE) y el aceite de ajo.

3.2. AGE

Es una preparación de ajo que implica un proceso de envejecimiento largo a temperatura ambiente, su preparación se lleva a cabo mediante el corte en láminas del bulbo de ajo sumergidas en una solución hidroalcohólica de etanol (10-20%) para su envejecimiento natural durante, generalmente 20 meses. Posteriormente se filtra y concentra a baja temperatura y presión reducida (Luengo, 2007). Durante este proceso compuestos inestables como la alicina darán lugar a la formación de OSC más estables y menos olorosos. Respecto a su composición química, será abundante en compuestos como la aliína, la SAC y la SAMC (Maldonado *et al.*, 2010).

3.3. Ajo en polvo

El ajo en polvo se elabora a partir de los dientes de ajo frescos, los cuales son sometidos a un proceso de deshidratación a bajas temperaturas de horno (50-60°C) (Lawson, 1998). Este proceso permite que la composición química del ajo en polvo sea similar a los bulbos de ajo frescos; aunque las proporciones y cantidades de varios constituyentes difieren significativamente, como en el caso de la aliína y la alicina. Se ha informado una pérdida de más de la mitad en el caso de la aliína en comparación con el ajo crudo y en el caso de la alicina en algunas presentaciones no se encuentra presente, debido a su alta inestabilidad (Amagase *et al.*, 2001).

Tabla 1. Principales OSC que se encuentran en las distintas presentaciones de ajo.

Presentación	Compuestos organosulfurados
Dientes de ajo crudos	S-alquil-L-cisteína sulfóxidos: S-alilcisteína sulfóxido (aliína) S-metilcisteína sulfóxido (metiína) S-trans-1-propenil cisteína sulfóxido (isoaliína) Cicloalina
	γ-glutamil-S-alil-L-cisteínas: γ-glutamil-S-trans-1-propenilcisteína γ-glutamil-S-cis-1-propenilcisteína γ-glutamil-S-alilcisteína γ-glutamil-S-metilcisteína
	Otros: γ-glutamil-metionina γ-glutamil-S-alil mercaptocisteína
Ajo en polvo	Aliína γ-glutamil-L-cisteínas
Ajo picado	S-alil-L-cisteínas sulfóxidos: cicloalina
	γ-glutamil-S-alil-L-cisteínas: γ-glutamil-S-trans-1-propenilcisteína γ-glutamil-S-cis-1-propenilcisteína γ-glutamil-S-alilcisteína γ-glutamil-S-metilcisteína
	Tiosulfínatos: Alil 2-propenotiosulfínato (alicina) Tiosulfínatos de metilo y alilo Tiosulfínatos de alilo, trans-1-propenilo Trans-1-propenil tiosulfínato de metilo Metanotiosulfínato de metilo
	Otros: γ-glutamil-metionina γ-glutamil-S-alil mercaptocisteína S-alil mercaptocisteína
Extracto de ajo envejecido	S-alquil-L-cisteína sulfóxido: aliína
	γ-glutamil-S-alquil-L-cisteínas: γ-glutamil-S-alilcisteína γ-glutamil-S-1-propenilcisteína
	Otros: S-alilcisteína S-1-propenilcisteína S-alil mercaptocisteína
Aceite de ajo destilado al vapor	Disulfuro de dialilo Trisulfuro de dialilo Alil metil trisulfuro Alil metil disulfuro Tetrasulfuro de dialilo
Ajo macerado en aceite	2-vinil-(4H)-1,3-ditiína 3-vinil-(4H)-1,2-ditiína Disulfuro de dialilo Trisulfuro de dialilo

Adaptado de Maldonado *et al.*, 2010.

3.4. Aceite de ajo

Es el producto que se obtiene de la maceración del bulbo de ajo con aceite, para posteriormente ser destilado a vapor. Debido a su proceso de elaboración, esta preparación carece de compuestos hidrosolubles, pero contiene una gran variedad de compuestos solubles en medio oleoso, como el DAS, el DADS, el DATS, el AMS y el AMTS (Satyal *et al.*, 2017).

4. SISTEMA INMUNE E INFLAMACIÓN

El sistema inmune comprende una red compleja y difusa integrada por órganos, moléculas y células que en conjunto tienen la misión de mantener la supervivencia y un correcto estado de homeostasis en el organismo ante el continuo cambio del medio ambiente. También, juega un papel directo en la inmunidad, las enfermedades infecciosas, alergias y enfermedades autoinmunes. Para poder llevar a cabo sus funciones el sistema inmune ha desarrollado dos mecanismos de protección: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa (Boticario y Cascales, 2013; Chen *et al.*, 2018).

4.1. Células del sistema inmune.

Las células del sistema inmune se distinguen por disponer en sus membranas de marcadores (constituidos por receptores) que juegan un papel importante en el reconocimiento y la adhesión de las células. Las células madre de la médula ósea se diferencian en dos linajes fundamentales: mieloide y linfóide (Boticario y Cascales, 2013).

A) Del progenitor mieloide se derivan los granulocitos que se subdividen en: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos y monocitos que, a su vez, dan lugar a células dendríticas (DC) y macrófagos.

Los **fagocitos** son células especializadas cuya función primaria es destruir microorganismos. Tienen la habilidad de salir del flujo sanguíneo y moverse hacia los tejidos del sitio de infección, estas células se desarrollan de células madre en la médula ósea. Cuando maduran, migran a todos los tejidos, pero especialmente a la sangre, bazo, hígado, nódulos linfáticos y pulmones.

Los **neutrófilos** son responsables de la primera “oleada” de células encargadas de la respuesta del huésped, responden a señales de quimiotaxis y abandonan los capilares mediante un

proceso complejo que implica rodadura, adhesión y por extravasación emigran a través de las células endoteliales (CE) del vaso sanguíneo.

Los **monocitos**, son otro tipo de fagocitos, circulan en la sangre periférica antes de emigrar a los tejidos, cuando entran a los tejidos cambian de forma y tamaño para convertirse en macrófagos, por lo tanto, los monocitos son células precursoras de los macrófagos. Como macrófagos poseen capacidad fagocítica y presentadora de antígenos.

Los **mastocitos** liberan sustancias químicas que provocan vasodilatación, lo que permite que otras células inmunitarias ingresen al área problemática.

Las DC son muy versátiles y existen diferentes subgrupos, tanto mieloides como linfoides.

B) Del progenitor linfoide derivan DC y linfocitos,

Tipos de linfocitos: los linfocitos T y B son los encargados de la defensa específica del sistema inmune adaptativo. Los linfocitos B involucrados en la respuesta inmune humoral y los linfocitos T en la respuesta inmune mediada por células (Boticario y Cascales, 2013). Las funciones de los linfocitos se discutirán más adelante.

4.2 Inmunidad innata y adaptativa.

La inmunidad innata es la primera línea de defensa del huésped frente a microorganismos, realiza una respuesta rápida directa sobre el patógeno y no posee memoria. Los mecanismos efectores de la inmunidad innata se resumen de la siguiente manera:

- Barreras epiteliales.
- Células efectoras: células blancas más abundantes en la sangre, corresponden a un 50-60% de leucocitos, entre ellos se encuentran los neutrófilos y los monocitos/macrófagos.
- Células NK: tipo de linfocitos que participan en la inmunidad frente a virus y microorganismos intracelulares. Este tipo celular posee moléculas que reconocen al complejo principal de histocompatibilidad (MHC I) presente en todas las células del cuerpo, de esta manera, si una célula expresa péptidos antigénicos en su membrana unidos a moléculas del MHC I, las células NK las reconocerán y serán activadas. Las funciones efectoras de las NK son la destrucción de las células infectadas y la activación de macrófagos.

- Proteínas efectoras: constituidas por el Sistema del Complemento (grupo de proteínas plasmáticas, cuyas principales funciones son inflamación, opsonización de microorganismos y lisis bacteriana).
- Proteína C reactiva (PCR): proteína de la fase aguda, sus niveles plasmáticos aumentan considerablemente durante los estados infecciosos agudos, es producida en el hígado como consecuencia de la lesión tisular. Además, posee la capacidad de activar al complemento por la vía clásica.

La inmunidad adaptativa es el mecanismo de defensa más evolucionado, es estimulada luego de la exposición a agentes infecciosos. Se distinguen dos tipos; la inmunidad celular y la inmunidad humoral (Boticario y Cascales, 2013).

Inmunidad celular: sus mediadores son células, los linfocitos T son los principales efectores. Con respecto a su función se dividen en:

- Linfocitos T citotóxicos (CD8+): protegen al organismo de bacterias específicas y virus que tienen la habilidad de sobrevivir y reproducirse en las células del organismo. También responden a tejidos extraños, como a un hígado trasplantado. Llevan la proteína CD8+ y son citolíticos. Para lisis las células extrañas requieren la activación por IL-2 y otras citocinas producidas por los linfocitos Th.
- Linfocitos T auxiliares (CD4+): se dividen en células CD4+ tipo 1 (Th1) y células CD4+ tipo 2 (Th2), la principal función de las células T CD4+ es “colaborar” en la activación y actividad de otros tipos celulares mediante la secreción de diversas citocinas. Los linfocitos Th1 secretan principalmente interferón gamma (INF- γ), citocina importante en la activación de macrófagos, esta citocina también estimula la diferenciación de CD4+ naive (“vírgenes”), a linfocitos Th1, mientras que inhibe la diferenciación de Th2. A su vez, los Th2, secretan en primer lugar IL-4, IL-5 e IL-13, cuya principal función es la maduración y activación de mastocitos y eosinófilos, mientras que inhibe la activación de los macrófagos. Además, estimula la diferenciación celular de los CD4+ naive a linfocitos Th2 e inhiben la diferenciación hacia Th1.

Los linfocitos Th1, colaboran con los macrófagos y las DC (inmunidad celular); mientras que los que los linfocitos Th2, colaboran con los linfocitos B (inmunidad humoral).

- Los linfocitos T reguladores (Treg): suprimen la actividad a los linfocitos Th. Sin esta supresión, el sistema inmunológico seguiría activo después de superada la infección (Boticario y Cascales, 2013).

4.3. Inflamación

La inflamación es la respuesta dada por el sistema inmunológico producida por un estímulo dañino que puede ser químico, físico o microbiológico, con el fin de eliminar los agentes causantes de la agresión y recuperar la homeostasis del tejido, dicha respuesta involucra eventos vasculares y celulares. A nivel tisular, la inflamación se caracteriza por enrojecimiento, hinchazón, calor, dolor y pérdida de la función tisular, que son el resultado de respuestas locales inmunitarias, vasculares e inflamatorias. Los eventos microcirculatorios importantes que ocurren durante el proceso inflamatorio incluyen cambios en la permeabilidad vascular, reclutamiento y acumulación de leucocitos y liberación de mediadores inflamatorios.

En condiciones fisiológicas normales el proceso de inflamación es considerado benigno, sin embargo, es una patogenia común de muchas enfermedades crónicas, incluidas enfermedades cardiovasculares e intestinales, diabetes, AR y el cáncer (Chen *et al.*, 2018).

4.3.1. Respuesta inflamatoria

La respuesta inflamatoria se caracteriza por la activación coordinada de las vías de señalización que regulan la expresión de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios en las células tisulares residentes y leucocitos reclutados de la sangre (Lawrence, 2009). El mecanismo en común de los procesos de respuesta inflamatoria se resume de la siguiente manera: 1) los receptores del patrón de superficie celular reconocen los estímulos perjudiciales; 2) se activan las vías inflamatorias; 3) se liberan marcadores inflamatorios; 4) se reclutan células inflamatorias (Chen *et al.*, 2018).

La activación de las CE es la base de la respuesta inflamatoria. Las CE son una monocapa de células que forman el endotelio, durante la homeostasis controlan la fluidez sanguínea de diferentes formas e inhiben la coagulación y la adhesión plaquetaria en todo el sistema vascular, también regulan el tono muscular liberando vasodilatadores, como el NO. Una vez que son activadas, las CE aumentan la permeabilidad del endotelio, aumentando el diámetro vascular, facilitando la fuga de componentes séricos y la extravasación de leucocitos, también son fuente

de citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda y especies reactivas de oxígeno. El incremento del flujo sanguíneo se debe a la vasodilatación ocasionada por el NO y por las prostaglandinas (PG) vasodilatadoras (Briceño, 2005).

4.3.2. Mediadores de la inflamación.

Los mediadores de la inflamación son moléculas reguladoras que controlan la generación, el mantenimiento y la resolución de la respuesta inflamatoria.

NO: la síntesis del NO ocurre por la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina mediada por una familia de enzimas conocidas como NOS, hay tres isoenzimas codificadas por genes distintos: NOS1, conocida como NOS neuronal (nNOS); NOS2, conocida como NOS inducible (iNOS); y NOS3, conocida como NOS endotelial (eNOS) (Galvão *et al.*, 2018).

El NO está implicado en reacciones inflamatorias debido a su papel vasodilatador, bajo estímulos inflamatorios, la iNOS libera una gran cantidad de NO. La iNOS se expresa altamente tras la activación del NF- κ B en respuesta a citocinas, componentes bacterianos y virales.

Citocinas: son polipéptidos producidos por varios tipos de células en respuesta a diferentes estímulos, actúan como mediadores de la inflamación y la respuesta inmunitaria, realizan diferentes funciones y acciones, se sintetizan en respuesta a estímulos externos como productos microbianos, reconocimiento de patrones u otras citocinas. Entre las citocinas encontramos las IL, los interferones (IFN) y el factor de necrosis tumoral (TNF) que pueden actuar por sí solas, sinérgicamente o incluso modulando las funciones unas de otras.

Metabolitos del ácido araquidónico: los eicosanoides comprenden una familia de mediadores lipídicos bioactivos de acción local que contienen 20 átomos de carbono. Se biosintetizan a partir del ácido araquidónico y ácidos grasos poliinsaturados relacionados (PUFA) por las actividades iniciales de las ciclooxigenasas (COX), lipoxigenasas (LOX), citocromo p450 (CYP450) y por la vía no enzimática. Los primeros eicosanoides descritos fueron aquellos con actividades proinflamatorias como las PG, la prostaciclina (PGI₂), los tromboxanos (TX) y los leucotrienos, que desencadenan vías de señalización *in vivo* a través de la unión a sus receptores a fines.

Los eicosanoides son importantes para el mantenimiento y amplificación de la respuesta inflamatoria, así como para la resolución de la inflamación y los procesos de reparación de tejidos, los desequilibrios en la síntesis de eicosanoides pueden conducir a funciones inmunes anormales que provocan inflamación crónica (**Figura 6**) (Galvão *et al.*, 2018).

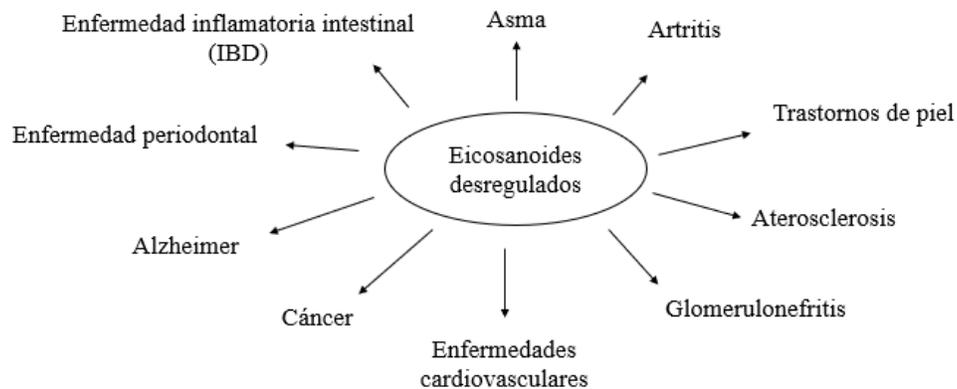


Figura 6. Enfermedades humanas importantes con síntesis desregulada de eicosanoides (Adaptado de Galvão *et al.*, 2018).

Vía COX: las COX con enzimas glicosiladas homodiméricas, unidas a la membrana y que contienen hemo que catalizan el primer paso en la síntesis de PG, de PGI₂ y de TX (**Figura 7**). Se han descrito dos isoformas de COX, una es constitutiva (COX-1) y la otra es inducible (COX-2). La COX-2 generalmente se expresa cuando se necesita durante la inflamación y en diferentes procesos fisiológicos, utiliza ácido araquidónico endógeno, mientras que la COX-1 preferentemente utiliza ácido araquidónico exógeno (Galvão *et al.*, 2018).

IFN: citocinas que intervienen en la respuesta inmunitaria antiviral. Hay tres tipos reconocidos Tipo I, Tipo II y Tipo III. El IFN tipo I incluye una familia con 13 miembros, el de tipo II consta de un sólo miembro, el Interferón gamma (IFN- γ) y finalmente el de tipo III consta de tres miembros. El nombre de interferón proviene de la capacidad de restringir la replicación viral y todos los tipos de señales de IFN a través de la vía JAK-STAT.

El IFN- γ es un regulador esencial de las respuestas inmunitarias, ya que inhibe la replicación viral, induce una respuesta proinflamatoria de células T CD4+, regula la activación de los macrófagos y mejora el reconocimiento de antígenos (Galvão *et al.*, 2018).

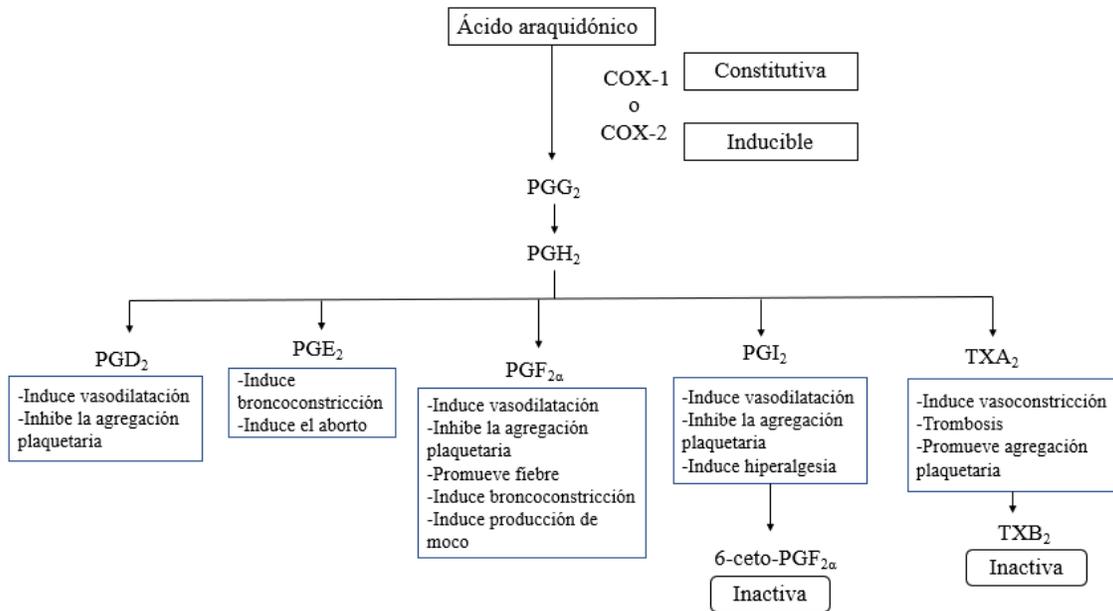


Figura 7. Descripción general de la vía de la ciclooxigenasa (COX). La ciclooxigenasa constitutiva (COX-1) o ciclooxigenasa inducible (COX-2) catalizan dos reacciones secuenciales en las que el ácido araquidónico se convierte en prostaglandina G₂ (PGG₂) y, posteriormente, en prostaglandina H₂ (PGH₂), para dar lugar a la formación de diversas prostaglandinas (PGD₂, PGE₂ y PGF_{2α}), prostaciclina (PGI₂) y tromboxanos (TXA₂ y TXB₂). También se describen las principales bioacciones de estos eicosanoides. (Adaptado de Galvão *et al.*, 2018).

TNF: el papel principal del TNF es la defensa del huésped, pero una producción excesiva puede ser peligrosa. El TNF tiene efectos sobre el endotelio vascular y la interacción leucocitaria endotelial, también puede inducir la expresión de COX-2, lo que resulta en vasodilatación, provocando rubor y calor (Galvão *et al.*, 2018).

Aminas vasoactivas: son sustancias que causan contracción del músculo liso, vasodilatación y permeabilidad vascular, las más importantes son la histamina y la serotonina. La histamina se relaciona a reacciones alérgicas y la serotonina se encuentra en el suero y promueve la constricción/tono vascular, también funciona como una hormona, un inmunomodulador y un neurotransmisor, su importancia en el proceso de inflamación es que puede inducir múltiples efectos en diferentes tejidos debido a distintos receptores que activan varias vías de señalización (Galvão *et al.*, 2018).

IL: en la **Tabla 2**, se resumen las principales IL asociadas al proceso de inflamación.

Tabla 2. Resumen de interleucinas y sus funciones.

Citocina	Familia	Fuentes principales	Funciones
IL-1 β	IL-1	Macrófagos, monocitos	Proinflamación, proliferación, apoptosis, diferenciación
IL-4	IL-4	Células Th	Antiinflamatorio, proliferación de células T y células B, diferenciación de células B
IL-6	IL-6	Macrófagos, células T, adipocitos	Proinflamación, diferenciación, producción de citocinas.
IL-8	CXC	Macrófagos, células epiteliales, células endoteliales	Proinflamación, quimiotaxis, angiogénesis
IL-10	IL-10	Monocitos, células T, células B	Antiinflamatorio, inhibición de las citocinas proinflamatorias.
IL-12	IL-12	Células dendríticas, macrófagos, neutrófilos	Proinflamación, diferenciación celular, activa las células NK
IL-11	IL-6	Fibroblastos, neuronas, células epiteliales	Antiinflamatorio, diferenciación, induce proteína de fase aguda
IL-1; interleucina 1, IL-1 β ; interleucina 1 beta, IL-4; interleucina 4, IL-6; interleucina 6, IL-8; interleucina 8, IL-10; interleucina 10, IL-11; interleucina 11, IL-12; interleucina 12, NK; natural killer, Th; T helper, CXC; dominios cisteína-cualquieraminoácido-cisteína.			

Adaptado de Chen *et al.* (2018).

4.3.3 Activación de vías inflamatorias

Los estímulos inflamatorios activan vías de señalización intracelular que luego activan la producción de mediadores inflamatorios.

Vía NF- κ B: esta vía regula la producción de citocinas proinflamatorias y el reclutamiento de células inflamatorias que contribuyen a la respuesta inflamatoria. La actividad del NF- κ B juega un papel importante en los procesos inflamatorios, de respuesta inmune, supervivencia y apoptosis (Chen *et al.*, 2018). La activación de esta vía es inducida por una variedad de estímulos, que incluyen sustancias derivadas de patógenos, citocinas inflamatorias intercelulares y enzimas.

Vía proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK): las MAPK son una familia de proteína cinasas de serina/treonina que dirigen las respuestas celulares a una variedad de estímulos, incluido el estrés osmótico, mitógenos, choque térmico y citocinas inflamatorias [como IL-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) e IL-6], que regulan la proliferación celular, la

diferenciación, la supervivencia celular y la apoptosis (Pearson *et al.*, 2001; Hayden y Ghosh, 2012).

Vía JAK-STAT: involucra diversas citocinas, factores de crecimiento, IFN y moléculas relacionadas, como leptina y hormona de crecimiento. Es un mecanismo de señalización a través del cual los factores extracelulares pueden controlar la expresión génica (O'Shea *et al.*, 2015). Los JAK asociados a receptores se activan mediante ligandos y se fosforilan entre sí, creando sitios de acoplamiento para STAT, que son factores de transcripción citoplasmáticos latentes.

5. PROPIEDADES INMUNOMODULATORIAS DEL AJO

Un inmunomodulador es una sustancia capaz de aumentar o disminuir la respuesta inmune, generalmente sus mecanismos de acción se basan en la alteración que producen en la actividad de las células inmunes, las principales células blanco son los linfocitos T y B, monocitos/macrófagos, granulocitos y células NK (García *et al.*, 2009).

En ese contexto, el ajo en sus distintas presentaciones ha evidenciado actuar como un candidato idóneo en la modulación de células del sistema inmune y la inmunidad. Se han descrito propiedades que influyen en la estimulación de linfocitos, citocinas, estimula la fagocitosis de macrófagos y mejora la actividad de células NK. Por lo tanto, el ajo puede ser útil para prevenir la supresión de la respuesta inmunitaria que se asocia con un mayor riesgo de malignidad (Venkatesh, 2018).

5.1. Influencia del ajo en células inmunitarias

Con respecto a las células NK Kasuga *et al.* (2001) informaron que cuatro preparaciones de ajo, específicamente jugo de ajo crudo, jugo de ajo caliente, ajo en polvo deshidratado y AGE mejoraron significativamente la actividad de las células NK en células de sarcoma-180 trasplantadas en ratones. Estos hechos fueron corroborados por Gu *et al.* (2010) quienes encontraron que la suplementación en ratones con tabletas de ajo (600 mg de ajo en polvo /kg de peso corporal) durante 30 días promueve la fagocitosis y la actividad de las células NK. También, Hung *et al.*, (2015) informaron que la suplementación con DATS (1 y 10 mg/kg/día) durante dos semanas promovió la actividad de la fagocitosis en células mononucleares de

sangre periférica (PBMC) de ratones con leucemia, también DATS promovió la fagocitosis de macrófagos y elevó la citotoxicidad de las células NK en ratones leucémicos.

Recientemente Percival (2016) realizó un experimento con 120 pacientes sanos para determinar el efecto de consumir 2.26 g de AGE al día, los resultados obtenidos demuestran que en los sujetos expuestos al experimento la proliferación de células NK se triplicó suponiendo una mayor actividad citolítica, también se observó un incremento en la proliferación de células T gamma delta ($\gamma\delta$ -T).

También se encontró que el DADS regula el flujo de CD4+ y CD8+ en un modelo de asma en ratas inducido por extracto de cigarro (Liu *et al.*, 2018). Ebrahimi *et al.* (2013) demostraron que una fracción de proteína purificada del extracto de ajo fresco provocó una reducción del crecimiento tumoral en un modelo animal, al aumentar la infiltración de células CD8+ en el sitio de tumor, además la fracción de proteína aumentó los linfocitos CD8+ de sangre periférica en los animales tratados.

Liu *et al.* (2013) encontraron que la dieta con ajo estandarizada al 40% de tiosulfatos de propilo disminuyó la producción de citocinas proinflamatorias y aumentó la producción de linfocitos B, T y CD8+ así como anticuerpos y citocinas antiinflamatorias en cerdos infectados con el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS).

Por otra parte, Mohamed *et al.* (2016) demostraron que el levamisol y el aceite de ajo pueden modular la respuesta inmune en ratas. La coadministración de levamisol y aceite de ajo moduló la respuesta inmune de las ratas hacia un equilibrio Th1/Th2.

Sin embargo, no sólo los OSC del ajo han presentados propiedades inmunomoduladoras, también se ha investigado el efecto de los polisacáridos del ajo, por ejemplo, los polisacáridos del ajo fresco regulan la expresión de citocinas IL-6, IL-10, TNF- α *in vitro* en macrófagos RAW 264.7. (Li *et al.*, 2017). Además, se han propuesto modificaciones para potenciar las propiedades inmunomoduladoras del ajo, por ejemplo; se ha descrito que la modificación por selenilación del polisacárido del ajo mejora significativamente la inmunidad, con una mayor proliferación de linfocitos (Gao *et al.*, 2016).

6. ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA DEL AJO

Las propiedades antiinflamatorias del ajo han sido ampliamente estudiadas (Guillamón, 2018), en su mayoría se enfocan en la capacidad de los OSC en inhibir o reducir la expresión de mediadores inflamatorios, de acuerdo con las investigaciones revisadas, entre los mediadores inflamatorios más importantes que pueden ser influenciados por el ajo se encuentran las citocinas, el NO y la COX (**Tabla 3**). También, en algunas investigaciones se evalúa el efecto de los OSC en las vías de señalización de la inflamación.

Para evaluar los efectos antiinflamatorios de los OSC presentes en el ajo se han realizado diversos experimentos *in vitro* en modelos celulares, por ejemplo, You *et al.* (2013) trataron con DADS y DATS células de macrófagos de ratón RAW264.7 inducidas con lipopolisacárido (LPS) y encontraron que ambos compuestos inhiben la producción de iNOS y COX-2 en concentraciones de 100-200 μ M para DATS y de 200-400 μ M para DADS. Sin embargo, este efecto no se reflejó para GSAC, SAC y aliína. Para confirmar el efecto inhibitorio de DATS *in vivo*, se realizó un modelo de edema de pata en ratón inducido por LPS, se encontró que DATS redujo el grosor del edema en un 31.8%.

En otro estudio realizado por Chang y Chen (2005) se demostró que DAS, DADS y AMS suprimieron la producción de NO en células RAW 264.7 estimuladas con LPS. En donde el DAS indujo una inhibición más prominente en la iNOS y suprimió el aumento de la expresión de COX-2 en comparación con DADS y AMS (Chang y Chen, 2005). También evaluaron el efecto sobre la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂), el DAS inhibió la PGE₂ de manera similar al NO, pero DADS y AMS no presentaron efectos inhibitorios (Chang y Chen, 2005).

También se ha demostrado que el ajoeno, otro OSC del ajo, presenta propiedades antiinflamatorias, Dirsch y Vollmar (2001) estudiaron si el ajoeno interfiere en la COX-2 mediante el uso de células RAW 264.7 estimuladas con LPS, demostraron que inhibe de manera dependiente de la dosis la liberación de PGE₂, este efecto se observó debido a que inhibe la actividad de la enzima COX-2 solo cuando es estimulada con LPS.

Se demostró que una nueva formulación de extracto de ajo rojo envejecido con características similares a AGE elaborada por Park *et al.* (2012) y evaluada en células Raw 264.7 estimuladas

por LPS, presentó el mismo efecto reduciendo de manera significativa la producción de NO y disminuyendo la expresión de iNOS.

Análogamente el DAS, el DADS y la aliína redujeron la expresión en el gen iNOS en un modelo de infección por virus del dengue en líneas celulares Huh-7 y U937 (Hall et al., 2017).

Tabla 3. Investigaciones relacionadas al efecto del ajo en el estado de inflamación.

Tipo de estudio	Compuesto	Actividad antiinflamatoria	Referencia
<i>In vitro</i>	DAS	- Regulación de las vías de señalización NFκB y MAPK - Inhibición de COX-2 e iNOS	You <i>et al.</i> , 2013
<i>In vitro</i>	DAS, DADS y AMS	- Inhibe la producción de NO	Chang y Chen, 2005
	DAS	- Inhibe la producción de PGE ₂ al suprimir iNOS y COX-2	
<i>In vitro</i>	Ajoeno	Inhibe la producción de PGE ₂ al suprimir iNOS y COX-2	Dirsch y Vollmar, 2001
<i>In vitro</i>	Extracto de ajo rojo envejecido	-Reducción de NO -Redució la expresión de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS).	Park <i>et al.</i> , 2012
<i>In vitro</i>	DADS	Inhibición de la producción de NO, reducción de la expresión de iNOS	Hall <i>et al.</i> , 2017
NO; óxido nítrico, PGE ₂ ; prostaglandina E2, iNOS; óxido nítrico sintasa inducible, DAS; sulfuro de dialilo, DADS; disulfuro de dialilo, AMS; sulfuro de alil metilo, NFκB: factor de transcripción nuclear kappa-B, MAPK: proteína cinasa activada por mitógenos, COX-2: ciclooxigenasa 2.			

7. MODULACIÓN EN LA SECRECIÓN DE CITOCINAS

Las citocinas se consideran importantes mediadores de la respuesta inflamatoria, son proteínas de bajo peso molecular responsables de la comunicación intercelular, llevando a cabo la regulación de múltiples funciones celulares.

También, es importante recalcar que la expresión de diversas citocinas se encuentra estrechamente relacionado con las vías de transcripción de la respuesta inflamatoria (vía MAPK, NF- κ B y JAK-STAT) donde la desregulación de la actividad de estas vías se asocia con enfermedades inflamatorias (Chen *et al.*, 2018).

El NF- κ B controla varios genes involucrado en la respuesta inflamatoria, progresión del ciclo celular, inhibición de la apoptosis y adhesión celular, por lo tanto, juega un papel fundamental en la promoción de la inflamación. Se ha demostrado que las citocinas proinflamatorias están comúnmente involucradas con la activación de NF- κ B (Fu *et al.*, 2015; Anandasadagopan *et al.*, 2017).

En la **Tabla 4** se resumen algunas investigaciones recientes de OSC y su influencia en citocinas involucradas en la inflamación.

Anandasadagopan *et al.* (2017) demostraron que la administración con SAC mejoró el estrés oxidante hepático atenuando daños histopatológicos inducidos por dicromato de potasio ($K_2Cr_2O_7$) en el hígado de rata. El tratamiento con SAC indujo una disminución de la expresión de TNF- α y dado que TNF- α activa a NF- κ B estimulando la producción de aniones superóxido y peróxido de hidrógeno H_2O_2 , la SAC también inhibió la activación de NF- κ B.

Fu *et al.* (2015) investigaron los efectos antiinflamatorios *in vitro* de DAS en fibroblastos gingivales humanos estimulados con LPS de *Porphyromonas gingivalis*, evaluaron citocinas proinflamatorias comunes y el NF- κ B, concluyeron que DAS redujo la expresión de citocinas estimuladas como la IL-1 β , IL-6 y TNF- α , así como la activación de NF- κ B.

En otro estudio se encontró que SAC, SAMC y S-1-propenilcisteína (S1PC) presentes en AGE inhiben las reacciones inflamatorias inducidas por TNF- α en células epiteliales gingivales humanas Ca9-22, aunque su mecanismo de acción aún es desconocido los resultados sugieren que se suprime la inflamación debido a la supresión de la expresión de molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la secreción de IL-6 (Ohtani y Nishimura, 2020).

Kumar y Tamizhselvi (2020) también evaluaron el efecto de DADS *in vivo* en un modelo de pancreatitis aguda inducida por ceruleína en ratas, se observó que hubo una reducción en la expresión de TNF- α , también se encontró que la activación de NF- κ B en tejido pulmonar y pancreático estaba regulado negativamente en presencia de DADS.

Tabla 4. OSC presentes en el ajo y su influencia en citocinas involucradas en el estado de inflamación.

Tipo de estudio	Preparación	Efectos	Referencia
<i>In vivo</i>	SAC	- Disminución en las expresiones de NF-κB, TNF-α e iNOS	Anandasadagopan <i>et al.</i> , 2017
<i>In vivo</i> (Extracto de ajo envejecido)	S1PC	- Reducción del nivel de proteína ICAM-1 inducida por TNF-α.	Ohtani y Nishimur, 2020
	SAC y SAMC	- Atenuación de IL-6 - Inhiben la fosforilación de NF-κB	
<i>In vivo</i>	SAC	- Inhibe IL-5 - Efecto atenuador de VEGF y (MCP-1)	Ayeleso <i>et al.</i> , 2020
<i>In vivo</i>	DADS	- Disminución de la expresión TNF-α - Redujo la degradación de MAPK y la posterior traslocación de NF-κB	Kumar y Tamizhselvi, 2020
<i>In vitro</i>	DAS	- Reducción en la expresión de IL-1β, IL-6 y TNF-α así como la activación de NF-κB	Fu <i>et al.</i> , 2015
<i>In vitro</i>	Z -ajoeno	- Inhibición de la enzima COX-2 e iNOS - Reducción en la expresión de IL-1β, IL-6 e IL-12β, favoreciendo la expresión de IL-10 - Disminuye la fosforilación de STAT3	Hitchcock <i>et al.</i> , 2021

NFκB: factor de transcripción nuclear kappa-B, TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa, COX-2: ciclooxigenasa 2, iNOS; óxido nítrico sintasa inducible, ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1, VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular, MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos-1, IκB: inhibidor del factor nuclear kappa B, IL-1: interleucina 1, IL-1β: interleucina 1 beta, IL-5: interleucina 5, IL-6; interleucina 6, IL-10: interleucina 10, IL-12β: interleucina 12 beta, STAT3: transductor de señal y activador de la transcripción 3; SAC: S-alil cisteína, SAMC: S-alil mercaptocisteína, DAS: sulfuro de dialilo, DADS: disulfuro de dialilo, S1PC: S-1-propenilcisteína.

En un modelo *in vivo* se investigó el efecto de SAC a largo plazo en ratas adultas que fueron alimentadas con fructosa (20%) durante el periodo de lactancia. Se evaluaron las siguientes IL IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-10, la SAC inhibió solamente la IL-5, pero atenuó otros biomarcadores inflamatorios como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Ayeleso *et al.*, 2020).

También Hitchcock *et al.* (2021) desarrollaron un modelo *in vitro* que simula un consumo dietético de ajo regular para determinar su efecto en respuestas inmunitarias inflamatorias de bajo grado en macrófagos RAW264.7 estimulados por LPS y encontraron que el Z-ajoeno reduce la expresión de IL-1 β , IL-6 e IL-12 β , pero favorece la expresión de IL-10. Ellos concluyeron que se debía a la regulación de la vía STAT, disminuyendo la fosforilación del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) (Hitchcock *et al.*, 2021). Otro estudio *in vitro* también se demostró que la alicina suprime la activación de la señalización STAT3 (Li *et al.*, 2019).

8. EFECTO DEL AJO EN TRASTORNOS INFLAMATORIOS

En los últimos años se ha investigado el consumo de ajo como tratamiento y medida preventiva a diversas enfermedades, durante esta investigación se encontraron estudios realizados *in vitro* e *in vivo* para evaluar la efectividad del ajo en enfermedades asociadas a la inflamación, las más comunes fueron la influencia de los OSC del ajo en la AR, aterosclerosis y asma (Shin *et al.*, 2019; Moosavian *et al.*, 2020a; Lindstedt *et al.*, 2021).

8.1. Efecto del ajo en el asma

El asma se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en la cual, intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que provoca hiperrespuesta bronquial (HRB) y una obstrucción variable del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción de medicamentos o espontáneamente (Moral, 2015). Esta patología se asocia principalmente al desequilibrio homeostático de los linfocitos tipo Th1 y Th2, debido a que hay una mayor concentración de citocinas tipo Th2, principalmente de las IL-4, IL-5 e IL-13. Las IL-5 e IL-13 son esenciales para el desarrollo y maduración de eosinófilos, la IL-13 favorece la producción de moco, mientras que las IL-4 e IL-13 promueven la producción de inmunoglobulina E (IgE) en las células B *in*

vivo (Hsieh *et al.*, 2019b; Shin *et al.*, 2019) y como consecuencia, el reclutamiento de eosinófilos a las vías respiratorias, induciendo histamina, leucotrienos y PG (Palomares *et al.*, 2017).

Esta producción de citocinas de tipo proinflamatorio da como resultado una hipersensibilidad de las vías respiratorias y un aumento en la secreción de moco, dando lugar a síntomas potencialmente letales del asma (Hsieh *et al.*, 2019b).

En experimentos *in vitro* e *in vivo* realizados por Shin *et al.* (2013) se demostró que el DADS presenta efectos antiinflamatorios contra el asma, inhibiendo la expresión de mediadores proinflamatorios en células RAW264.7 estimuladas con LPS, reduciendo notablemente la expresión de iNOS, COX-2 y metaloproteinasa de matriz (MMP). Estos resultados fueron consistentes con sus experimentos *in vivo* en ratones asmáticos inducidos por ovoalbúmina (OVA), DADS redujo la activación de NF- κ B pero indujo la activación del factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide (Nrf-2) y la expresión de hemo oxigenasa (HO), pero indujo una reducción significativa de IL-4, IL-5 e IL-13 en el líquido de lavado broncoalveolar (BALF), también se observó una disminución en los niveles de IgE total y la IgE específica de OVA, de acuerdo con los ensayos histológicos también se observó una reducción de moco en las vías respiratorias bronquiales de los ratones expuestos a OVA.

En experimentos *in vivo*, Hsieh *et al.* (2019a) emplearon un modelo de asma alérgica inducida por *Dermatophagoides pteronyssinus*. Utilizando la fracción de extracto de ajo en agua, se encontró que disminuyó significativamente la inflamación de las vías respiratorias, redujo la expresión de IL-13, IL-4 e IL-5 en BALF así como la IgE sérica, los resultados histológicos evaluados revelaron que también se atenuó la infiltración de células inflamatorias inducidas en el tejido pulmonar, así mismo, se observó actividad antiinflamatoria inhibiendo las vías de señales de IL-6/fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/proteína cinasa B (Akt)/NF- κ B. Anteriormente Hsieh *et al.* (2019b) habían examinaron el efecto del extracto de ajo en un modelo de asma inducida por *Dermatophagoides pteronyssinus* en el cual se encontró que el extracto atenuó significativamente los niveles séricos de IgE. También los ratones presentaron una menor infiltración de las células inflamatorias (eosinófilos y linfocitos) en los pulmones y tráquea, se inhibió notablemente la activación de las citocinas tipo Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13) y aumentó los niveles de las citocinas Th1 [IFN- γ , IL-12, IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β)].

En otro estudio Shin *et al.* (2019) evaluaron el efecto de SAC en el modelo de asma inducida por OVA, encontraron que SAC inhibió significativamente las citocinas inflamatorias; IL-13 e IL-5, también redujo los niveles de IgE sérica favoreciendo una menor producción de moco. También se ha evaluado el efecto de SAC en ratas asmáticas neonatales inducido con OVA. Se demostró que las ratas coadministradas con SAC presentaron una reducción significativa en el desarrollo de hipertrofia y masa del músculo liso, reduciendo considerablemente el nivel de infiltración leucocitaria (eosinófilos y monocitos) y los niveles de NO, se observó una disminución en los niveles de citocinas; TNF- α , IL-13, IL-17, IL-6, IL-1 β y se observó un incremento de la IL-10 una citocina antiinflamatoria (Jiang *et al.*, 2020).

Los resultados expuestos en estos experimentos indican que los efectos antiinflamatorios del ajo se deben principalmente a la SAC, regulando el desequilibrio entre las citocinas tipo Th1/Th2, inhibiendo principalmente las citocinas tipo Th2.

8.2. Efecto del ajo en la AR

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica de origen autoinmunitario, de etiología desconocida que se caracteriza por la inflamación del tejido sinovial en múltiples articulaciones provocando la erosión y el desgaste del cartílago. El proceso inflamatorio en esta patología está mediado fundamentalmente por la producción de mediadores inflamatorios solubles, en su mayoría citocinas (Sánchez-Ramón *et al.*, 2011). Se ha demostrado que la IL-17 es una citocina con poderosas propiedades inflamatorias y se ha evidenciado que sus niveles son altos en el líquido sinovial en la AR (Li *et al.*, 2010).

Se han realizado investigaciones en humanos para evaluar el efecto del ajo en la AR. Moosavian *et al.* (2020a) evaluaron los efectos de la suplementación con ajo (comprimidos de 500 mg dos veces al día, equivalentes a 2,5 g de ajo fresco) en biomarcadores inflamatorios, fatiga y síntomas clínicos en pacientes con AR activa. Se evidenció que la suplementación con ajo redujo los niveles séricos de PCR y TNF- α , también hubo una disminución en la fatiga y los síntomas clínicos como la intensidad del dolor, el número de articulaciones sensibles (TJC) y la actividad de la enfermedad, que se obtuvo con la puntuación de la actividad de la enfermedad (DAS-28) que consiste en el conteo de 28 posibles articulaciones inflamadas, se demostró que la suplementación con ajo como tratamiento adyuvante tiene efectos beneficiosos sobre la AR. En otro ensayo aleatorio doble ciego de Moosavian *et al.* (2020b) se evaluó el efecto de un

suplemento de ajo (tabletas de 1000 mg de ajo en polvo equivalentes a 2,5 g de ajo fresco, es decir, la mitad de un diente de ajo) sobre biomarcadores del estrés oxidante [capacidad antioxidante total (TAC) y malondialdehído sérico (MDA)] y la calidad de vida [medida mediante un cuestionario de evaluación de la salud (HAQ), cuestionario que evalúa la discapacidad funcional y la salud personal en ocho categorías, que incluyen: "vestirse", "ponerse de pie", "comer", "caminar", "higiene", "estirar la mano", "agarrar" y "actividad" validado para pacientes con AR). Al final del estudio hubo un aumento significativo en los niveles séricos de TAC en el grupo con ajo en comparación con el grupo placebo, respecto a la calidad de vida los resultados observados fueron que la suplementación con ajo conduce a una disminución significativa en la puntuación de HAQ y la concentración sérica de MDA.

En otra investigación *in vitro*, se encontró que DATS inhibió la proliferación celular, indujo apoptosis, redujo la producción de IL-8 y de IL-1 β inducidas por TNF- α en sinoviocitos similares a los fibroblastos humanos aislados de pacientes con AR. *In vivo* el DATS redujo la inflamación en el modelo de artritis inducida por colágeno en ratón. Además, el DATS reguló a la baja el número de células IL-17A y reguló al alza el número de células Treg (Liang *et al.*, 2019).

Los resultados expuestos demuestran que la suplementación con ajo puede representar un tratamiento apto para la AR, ya que hay una mejora en síntomas clínicos y calidad de vida de las personas que presentan esta patología. De acuerdo con los resultados de Liang *et al.* (2019) esta mejoría estaría estrechamente involucrada con el efecto inhibitorio de la vía de NF- κ B y al papel modulador que tiene sobre las células Th17/Treg. Las células Th17 secretan IL-17 promoviendo la respuesta inflamatoria sinovial y lesión ósea, mientras que las células Treg liberan TGF- β e IL-10 importantes para inhibir la respuesta inflamatoria en la AR (Li *et al.*, 2010).

8.3. Efecto del ajo sobre la aterosclerosis

La aterosclerosis es una forma de inflamación crónica resultante de la interacción entre lipoproteínas modificadas, macrófagos derivados de monocitos, células T y los elementos celulares normales de la pared arterial. Este proceso inflamatorio puede conducir en última instancia al desarrollo de lesiones complejas, o placas, que sobresalen hacia la luz arterial. La aterosclerosis implica inflamación y disfunción endotelial que conduce a un cambio estructural de la íntima-media de las arterias (Glass y Witztum, 2001) por lo que, esta enfermedad se

caracteriza por el endurecimiento y el estrechamiento de las arterias debido a la acumulación de placa (Pillai *et al.*, 2021).

Se evaluó el efecto de la suplementación con AGE (2,400 mg/día) durante un año, se encontró que la calcificación de las arterias coronarias (CAC) fue menor en los pacientes suplementados y se observó también una disminución significativa en los niveles de IL-6 así como de la presión arterial (Wlosinska *et al.*, 2020). Estos resultados concuerdan con los propuestos por Ahmadi *et al.* (2013) en los que la suplementación con AGE (250 mg/día) durante 1 año se observó una progresión disminuida de CAC y la disfunción vascular.

Liu *et al.* (2017) evaluaron el tratamiento con alicina (120 mg alicina/día) sobre el grosor de la íntima-media de la arteria carótida y la homocisteína plasmática en 72 pacientes con enfermedad coronaria, se encontró que la alicina disminuyó el colesterol total y los triglicéridos, así como el grosor íntima-media de la arteria carótida.

En otro estudio Lindstedt *et al.* (2021) demostraron que la suplementación con AGE mejoró la perfusión del tejido periférico medida por tecnología de análisis de contraste de moteado láser (LSCI) y un aumento en la microcirculación en pacientes con arteriosclerosis y enfermedad de las arterias coronarias.

8.4. Efectos del ajo en SARS-CoV-2.

Los coronavirus pertenecen a una familia de virus que pueden causar enfermedades que van desde resfriados comunes hasta síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), induciendo una infección fatal del tracto respiratorio inferior (Khanna *et al.*, 2020). COVID-19 denominado oficialmente como el coronavirus 2 del SARS (SARS-CoV-2), se declaró emergencia sanitaria mundial el 30 de enero de 2020 por el Comité de Emergencias de la OMS y hasta la fecha ha sido causante de millones de pérdidas humanas.

Aunque el sector salud ha elaborado estrategias para frenar este virus, tales como minimizar el contacto físico, mantenimiento de entornos higiénicos, aislar y examinar a las personas en etapas iniciales, se sabe que es un virus difícil de controlar debido a su rápida propagación y fácil transmisión.

Este nuevo virus tiene patrones que afectan el sistema inmunológico, se ha descrito en pacientes infectados, la linfopenia [(caída sustancial en el número de células NK, células B y linfocitos T (T CD4+, T CD8+, Treg)]. Por otra parte, el SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmunitaria inflamatoria denominada “tormenta de citocinas”, en la cual hay una liberación excesiva de citocinas proinflamatorias. Se ha informado que IL-1, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, TNF- α y IFN- γ se encuentran aumentadas (Khanna *et al.*, 2020; Qin *et al.*, 2020; Story, 2021).

En este contexto, el consumo de hierbas o plantas medicinales que poseen propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antioxidantes y antivirales pueden ayudar a fortalecer el sistema inmunológico y hacer frente a este nuevo virus.

Por lo tanto, recientemente se sugirió que el ajo puede ser eficaz contra la infección por SARS-CoV-2 (Donma y Donma, 2020; Thuy *et al.*, 2020). La suplementación con ajo provoca un aumento significativo de las células T CD4+ y T CD8+, estimula las células NK y participa en la expresión y modulación de citocinas inflamatorias, por lo tanto, puede ser un candidato prometedor para el tratamiento y prevención de este virus.

Con respecto a linfocitos, se observaron aumentos significativos de las células T CD4+ y CD8+ después de una suplementación con extracto de ajo a corto plazo en atletas que practican karate (Beni y Omid, 2018). También Liu *et al.* (2018) encontraron un aumento de células T CD4+ y CD8+, en un modelo de asma inducido por extracto de cigarro.

El SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales alveolares pulmonares mediante una proteína denominada espiga S (proteína S) que se encuentra en su exterior, esta proteína reconoce a su receptor en el huésped, la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) como su receptor para ingresar a la célula (Montaño-Ramírez y Flores-Soto, 2020). Por lo tanto, se ha propuesto que además de inhibir el SARS-CoV-2, inhibir la proteína ACE2 podría ayudar en la prevención y tratamiento de SARS-CoV-2 (Velavan y Meyer, 2020). Thuy *et al.* (2020) encontraron mediante la técnica de acoplamiento molecular que el aceite de ajo y sus OSC activos pueden suprimir el receptor del huésped ACE2 y la proteasa principal PDB6LU7 del virus SARS-CoV2, lo que evitaría la maduración de las proteínas del virus y la propagación de la infección.

También, Donma y Donma, (2020) han propuesto que el ajo puede revertir uno de los principales síntomas de SARS-CoV2, la pérdida del apetito, debido a un aumento de la leptina (hormona importante en la regulación del apetito). Se ha demostrado que la suplementación con ajo negro envejecido (ABE) induce una disminución en la concentración sérica de leptina en ratas inducidas por una dieta alta en grasas/sacarosa (Amor *et al.*, 2019)

Estos hallazgos sugieren que el ajo tiene propiedades preventivas y terapéuticas contra SARS-CoV-2, pero debe ser abordado más a fondo para obtener evidencia contundente.

9. PERSPECTIVAS SOBRE EL DESARROLLO DE SUPLEMENTOS DERIVADOS DEL AJO

En este trabajo se ha demostrado que el consumo de ajo como suplemento alimenticio tiene efectos antiinflamatorios principalmente por los OSC. Aunque actualmente existen infinidad de suplementos de ajo en el mercado los fabricantes deben asegurarse de que estos sean seguros, estables y eficaces (Amagase *et al.*, 2001). En su mayoría, los suplementos de ajo se estandarizan con base el potencial de alicina y tienen un recubrimiento entérico para prevenir la inactivación de la alinasa por el ácido gástrico, pero también se encuentran las tabletas (no entéricas) y cápsulas, si bien, un recubrimiento entérico puede proteger eficazmente la alinasa del ácido del estómago, se desconoce la capacidad de tales tabletas para producir alicina en condiciones gastrointestinales (Lawson y Wang, 2001). Por esta razón, es importante que la biodisponibilidad de los compuestos bioactivos presentes en el ajo sean evaluados más a detalle, para obtener información concisa y se le garantice al consumidor los efectos benéficos reales de los compuestos bioactivos.

Últimamente ha habido un mayor interés y conciencia en la sociedad sobre la conexión entre la ingesta dietética y las enfermedades, también se ha popularizado la prevención primaria y secundaria mediante suplementos y métodos alternativos para evitar o reducir el uso de fármacos farmacológicos tradicionales. En el año 2019 se manifestó una nueva pandemia mundial denominada COVID-19, hecho que ha dado pauta a que la sociedad se interese aún más en consumir suplementos a base de hierbas. De acuerdo a una encuesta realizada en Vietnam entre 508 participantes, el 49% consideraron el empleo de medicamentos a base de hierbas para el tratamiento de los síntomas de enfermedades comunes (fiebre, dolor de garganta, tos, congestión nasal), el ajo (64.7%) figuró entre los primeros lugares en medicina herbal más empleados durante la pandemia COVID-19, por debajo del jengibre (79.1) y la miel

(74.7%) (Nguyen *et al.*, 2021). Los hallazgos en este estudio concluyen que a raíz de la pandemia hubo un incremento en el uso de medicina herbal, a nivel nacional el panorama fue muy parecido, con respecto al mercado de suplementos la Asociación Nacional de la Industria de Suplementos Alimenticios (ANAISA) informó que durante la pandemia el mercado de suplementos incremento de manera favorable debido a que los consumidores se vieron preocupados por su salud inmunológica (Alcántara, 2020).

Esto brinda un panorama prometedor en los próximos años para el mercado de los suplementos a base de hierbas y plantas, se espera que haya una mayor investigación de los efectos del ajo y sus distintas presentaciones para el desarrollo de suplementos en enfermedades crónicas, porque generalmente, los medicamentos enfocados a tratar estas enfermedades pueden causar diversos efectos adversos a las personas que los consumen. Por ejemplo, se sabe que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tienen efectos secundarios a largo plazo aumentando el riesgo de hemorragia gastrointestinal, úlceras y daño hepático (Hitchcock *et al.*, 2021), por lo que el ajo es un candidato prometedor para suplir un AINE.

CONCLUSIONES

En este trabajo se presentaron numerosos artículos científicos que ponen en evidencia el efecto benéfico de los OSC presentes en el ajo en la inmunidad y la inflamación.

- Los efectos en la inmunidad de los OSC son que promueven la fagocitosis y la actividad de las células NK, también regulan la proliferación de linfocitos B y T.
- Los OSC del ajo suprimen la producción de mediadores inflamatorios:
 - Disminuyen la producción de NO inhibiendo la expresión de iNOS.
 - Inhibe la expresión de citocinas proinflamatorias: IL-1, IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-17 y promueve la expresión de citocinas antiinflamatorias como la IL-10 e IL-12.
 - Inhibe la COX-2 y por tanto la producción de PGE₂.

Las propiedades antiinflamatorias del ajo se le atribuyen a una disminución en los mediadores inflamatorios, las investigaciones actuales sugieren que es gracias a que los OSC del ajo intervienen en las vías de la respuesta inflamatoria.

Aunque estudios mostrados en esta revisión se realizan *in vitro* e *in vivo* existe evidencia que la suplementación con ajo aporta efectos benéficos a la salud, disminuyendo o atenuando el estado de inflamación en patologías como la AR, el asma y la aterosclerosis. También es considerado un candidato idóneo para la prevención y tratamiento del SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

- Ahmadi, N., Nabavi, V., Hajsadeghi, F., Zeb, I., Flores, F., Ebrahimi, R., Budoff, M., 2013. Aged garlic extract with supplement is associated with increase in brown adipose, decrease in white adipose tissue and predict lack of progression in coronary atherosclerosis. *International Journal of Cardiology*, 168(3), 2310-2314.

- Alcántara, A., 2020. *Pandemia duplica ventas de suplementos alimenticios en México*. [En línea] (Actualizado al 8 de diciembre de 2020).

Disponible en: <https://goula.lat/pandemia-duplica-ventas-de-suplementos-alimenticios-en-mexico/> [Ultimo acceso el 25 junio 2021]

- Amagase, H., Petesch, B.L., Matsuura, H., Kasuga, S., Itakura, Y., 2001. Intake of garlic and its bioactive components. *The Journal of Nutrition*, 131(3), 955S-962S.

- Amor, S., Gónzales-Hedström, D., Martín-Carro, B., Inajeros-García, A.M., Almodóvar, P., Prodanov, M., Granado, M., 2019. Beneficial effects of an aged black garlic extract in the metabolic and vascular alterations induced by a high fat/sucrose diet in male rats. *Nutrients*, 11(1), 153.

- Anandasadagopan, S.K., Sundaramoorthy, C., Pandurangan, A.K., Nagarajan, V., Srinivasan, K., Ganapasam, S., 2017. S-Allyl cysteine alleviates inflammation by modulating the expression of NF- κ B during chromium (VI)-induced hepatotoxicity in rats. *Human & Experimental Toxicology*, 36(11), 1186-1200.

- Ansary, J., Forbes-Hernández, T.Y., Gil, E., Cianciosi, D., Zhang, J., Elexpuru-Zabaleta, M., Battino, M., 2020. Potential health benefit of garlic based on human intervention studies: A brief overview. *Antioxidants*, 9(7), 619.

- Ayeleso, A.O., Lembede, B.W., Nyakudya, T.T., Adepoju, A.E., Chegou, N.N., Mukwevho, E., 2020. Administration of S-allyl cysteine to neonatal rats modulates inflammatory biomarkers in high-fructose-fed rats in adulthood. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 19(5), 1053-1058.

- Beni, M.A. y Omid, M., 2018. Effect of short-term garlic supplementation on CD4 and CD8 factors in young karate athletes after intense exercise session. *Canadian Medical Association Journal*, 7, 2041-2051.
- Block, E., 1985. The chemistry of garlic and onions. *Scientific American*, 252(3), 114-121.
- Boticario, C. y Cascales, M. 2013. Generalidades del Sistema Inmune. **En:** C. Boticario y M. Cascales. eds. *Sistema Inmune: su Importancia en el Desarrollo y Terapia del Cáncer*. España: UNED, 15-42.
- Briceño, I., 2005. Sepsis: Definiciones y aspectos fisiopatológicos. *Medicrit*, 2(8), 164-178.
- Burba, J.L., 2003. Producción de ajo. Ediciones Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, 24-27.
- Butt, M.S., Sultan, M.T., Butt, M.S., Iqbal, J., 2009. Garlic: nature's protection against physiological threats. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 49(6), 538-551.
- Chang, H.P. y Chen, Y. H., 2005. Differential effects of organosulfur compounds from garlic oil on nitric oxide and prostaglandin E2 in stimulated macrophages. *Nutrition*, 21(4), 530-536.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Zhao, L., 2018. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204.
- De Greef, D., Barton, E.M., Sandberg, E.N., Croley, C.R., Pumarol, J., Wong, T.L., Bishayee, A., 2020. Anticancer potential of garlic and its bioactive constituents: A systematic and comprehensive review. *Seminars in Cancer Biology*, 73, 219-264.
- De Luis, D.A. y Aller, R., 2008. Ajo y riesgo cardiovascular. *Anales de Medicina Interna*, 25(5), 237-240.
- Diretto, G., Rubio-Moraga, A., Argandoña, J., Castillo, P., Gómez-Gómez, L., Ahrazem, O., 2017. Tissue-specific accumulation of sulfur compounds and saponins in different parts of garlic cloves from purple and white ecotypes. *Molecules*, 22(8), 1359.
- Dirsch, V.M. y Vollmar, A.M., 2001. Ajoene, a natural product with non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-like properties? *Biochemical Pharmacology*, 61(5), 587-593.

- Donma, M.M. y Donma, O., 2020. The effects of allium sativum on immunity within the scope of COVID-19 infection. *Medical Hypotheses*, 144, 109934.
- Ebrahimi, M., Hassan, Z.M., Mostafaie, A., Mehrjardi, N.Z., Ghazanfari, T., 2013. Purified protein fraction of garlic extract modulates cellular immune response against breast transplanted tumors in BALB/c mice model. *Cell Journal (Yakhteh)*, 15(1), 65.
- Fenwick, G.R., Hanley, A.B., Whitaker, J.R., 1985. The genus allium. Part 2. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 22(4), 273-377.
- Fu, E., Tsai, M.C., Chin, Y.T., Tu, H.P., Fu, M.M., Chiang, C.Y., Chiu, H.C., 2015. The effects of diallyl sulfide upon Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide stimulated proinflammatory cytokine expressions and nuclear factor-kappa B activation in human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontal Research*, 50(3), 380-388.
- Galvão I., Sugimoto, M.A., Vago, J.P., Machado, M.G., Sousa, L.P. 2018. Mediadores de la inflamación. **En:** C. Riccardi, F. Levi-Schaffer, E. Tiligada. eds. *Inmunofarmacología e Inflamación*. New York: Springer, 3-32.
- Gao, Z., Chen, J., Qiu, S., Li, Y., Wang, D., Liu, C., Hu, Y., 2016. Optimization of selenylation modification for garlic polysaccharide based on immune-enhancing activity. *Carbohydrate Polymers*, 136, 560-569.
- García H.M., Guerrero R.G., Castro C.M.D.Á., Medina G.C.E., 2009. Inmunomoduladores como terapia adyuvante en la enfermedad infecciosa. *Medicina Universitaria*, 11(45), 247-259.
- Glass, C.K. y Witztum, J.L., 2001. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell*, 104(4), 503-516.
- Gorinstein, S., Leontowicz, H., Leontowicz, M., Namiesnik, J., Najman, K., Drzewiecki, J., Trakhtenberg, S., 2008. Comparison of the main bioactive compounds and antioxidant activities in garlic and white and red onions after treatment protocols. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(12), 4418-4426.
- Gu, B., You, J., Li, Y., Duan, C., Fang, M., 2010. Enteric-coated garlic supplement markedly enhanced normal mice immunocompetence. *European Food Research and Technology*, 230(4), 627-634.

- Guillamón, E., 2018. Effect of phytochemical compounds of the genus *Allium* on the immune system and the inflammatory response. *Ars Pharmaceutica*, 59(3), 185-196.
- Hall, A., Troupin, A., Londono-Renteria, B., Colpitts, T.M., 2017. Garlic organosulfur compounds reduce inflammation and oxidative stress during dengue virus infection. *Viruses*, 9(7), 159
- Harris, J.C., Cottrell, S.L., Plummer, S., Lloyd, D. 2001. Antimicrobial properties of *Allium sativum* (garlic). *Applied Microbiology and Biotechnology*, 57(3), 282-286.
- Hayden, M.S. y Ghosh, S., 2012. NF- κ B, the first quarter-century: remarkable progress and outstanding questions. *Genes and Development*, 26(3), 203-234.
- Hsieh, C.C., Liu, K.F., Liu, P.C., Ho, Y.T., Li, W.S., Peng, W.H., Tsai, J.C., 2019a. Comparing the Protection Imparted by Different Fraction Extracts of Garlic (*Allium sativum* L.) against Der p-Induced Allergic Airway Inflammation in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 4879.
- Hsieh, C.C., Peng, W.H., Tseng, H.H., Liang, S.Y., Chen, L.J., Tsai, J.C., 2019b. The protective role of garlic on allergen-induced airway inflammation in mice. *The American Journal of Chinese Medicine*, 47(05), 1099-1112.
- Hitchcock, J.K., Mkwanzazi, N., Barnett, C., Graham, L.M., Katz, A.A., Hunter, R., Kaschula, C.H., 2021. The garlic compound Z-ajoene, S-thiolates COX2 and STAT3 and dampens the inflammatory response in RAW264.7 macrophages. *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(3), 2000854.
- Hung, F.M., Shang, H.S., Tang, N.Y., Lin, J.J., Lu, K.W., Lin, J.P., Chung, J.G., 2015. Effects of diallyl trisulfide on induction of apoptotic death in murine leukemia WEHI-3 cells in vitro and alterations of the immune responses in normal and leukemic mice in vivo. *Environmental Toxicology*, 30(11), 1343-1353.
- Jiang, L., Li, Y., Wang, F., Zhang, X., Zhao, R., 2020. Protective Effect of S-Allyl Cysteine Against Neonatal Asthmatic Rats. *Dose-Response*, 18(4), 1559325820982189.

- Kasuga, S., Uda, N., Kyo, E., Ushijima, M., Morihara, N., Itakura, Y., 2001. Pharmacologic activities of aged garlic extract in comparison with other garlic preparations. *The Journal of Nutrition*, 131(3), 1080S-1084S.
- Khanna, K., Kohli, S.K., Kaur, R., Bhardwaj, A., Bhardwaj, V., Ohri, P., Ahmad, P., 2020. Herbal immune-boosters: substantial warriors of pandemic Covid-19 battle. *Phytomedicine*, 153361.
- Kothari, D., Lee, W.D., Niu, K.M., Kim, S.K., 2019. The genus *Allium* as poultry feed additive: A review. *Animals*, 9(12), 1032.
- Kumar, M.M. y Tamizhselvi, R., 2020. Protective effect of diallyl disulfide against cerulein-induced acute pancreatitis and associated lung injury in mice. *International Immunopharmacology*, 80, 106136.
- Lawrence, T., 2009. The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(6), a001651.
- Lawson, L.D., 1998. Garlic: a review of its medicinal effects and indicated active compounds. *Blood*, 179, 62.
- Lawson, L.D. y Wang, Z.J., 2001. Low allicin release from garlic supplements: a major problem due to the sensitivities of alliinase activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(5), 2592-2599.
- Li, M., Yan, Y.X., Yu, Q.T., Deng, Y., Wu, D.T., Wang, Y., Zhao, J., 2017. Comparison of immunomodulatory effects of fresh garlic and black garlic polysaccharides on RAW 264.7 macrophages. *Journal of Food Science*, 82(3), 765-771.
- Li, X., Ni, J., Tang, Y., Wang, X., Tang, H., Li, H., Shen, X., 2019. Allicin inhibits mouse colorectal tumorigenesis through suppressing the activation of STAT3 signaling pathway. *Natural Product Research*, 33(18), 2722-2725.
- Li, X., Yuan, F.L., Lu, W.G., Zhao, Y.Q., Li, C.W., Li, J.P., Xu, R.S., 2010. The role of interleukin-17 in mediating joint destruction in rheumatoid arthritis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 397(2), 131-135.

- Liang, J.J., Li, H.R., Chen, Y., Zhang, C., Liang, Z.C., Shi, Y.Q., Zhao, D.B., 2019. Diallyl Trisulfide can induce fibroblast-like synovial apoptosis and has a therapeutic effect on collagen-induced arthritis in mice via blocking NF- κ B and Wnt pathways. *International Immunopharmacology*, 71, 132-138.
- Lindstedt, S., Wlosinska, M., Nilsson, A.C., Hlebowicz, J., Fakhro, M., Sheikh, R., 2021. Successful improved peripheral tissue perfusion was seen in patients with atherosclerosis after 12 months of treatment with aged garlic extract. *International Wound Journal*, [en prensa] doi: 10.1111/iwj.13570.
- Liu, D.S., Wang, S.L., Li, J.M., Liang, E.S., Yan, M.Z., Gao, W., 2017. Allicin improves carotid artery intima-media thickness in coronary artery disease patients with hyperhomocysteinemia. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(2), 1722-1726.
- Liu, Y., Che, T.M., Song, M., Lee, J.J., Almeida, J.A.S., Bravo, D., Pettigrew, J.E., 2013. Dietary plant extracts improve immune responses and growth efficiency of pigs experimentally infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Journal of Animal Science*, 91(12), 5668-5679.
- Liu, Y., Li, A., Feng, X., Sun, X., Zhu, X., Zhao, Z., 2018. Pharmacological investigation of the anti-inflammation and anti-oxidation activities of diallyl disulfide in a rat emphysema model induced by cigarette smoke extract. *Nutrients*, 10(1), 79.
- Luengo, M.T.L., 2007. El ajo: Propiedades farmacológicas e indicaciones terapéuticas. *Offarm: farmacia y sociedad*, 26(1), 78-81.
- Maldonado, P.M., Limón, D., Galván-Arzate, S., Santamaría, A., Pedraza-Chaverri J. 2010. Medicinal properties of garlic: importance of its antioxidant activity. **En:** M. Pacurar y G. Krejci. eds. *Garlic Consumption and Health*. Nueva York; Nova Science Publishers. 1-116.
- Mohamed, E.H., Baiomy, A.A.A., Ibrahim, Z.S., Soliman, M.M., 2016. Modulatory effects of levamisole and garlic oil on the immune response of Wistar rats: Biochemical, immunohistochemical, molecular and immunological study. *Molecular Medicine Reports*, 14(3), 2755-2763.

- Montaña-Ramírez LM, Flores-Soto E. COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II. *Revista Facultad de Medicina UNAM*. 2020;63(4):30-34.
- Moosavian, S.P., Paknahad, Z., Habibagahi, Z., 2020b. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, evaluating the garlic supplement effects on some serum biomarkers of oxidative stress, and quality of life in women with rheumatoid arthritis. *International Journal of Clinical Practice*, 74(7), e13498.
- Moosavian, S.P., Paknahad, Z., Habibagahi, Z., Maracy, M., 2020a. The effects of garlic (*Allium sativum*) supplementation on inflammatory biomarkers, fatigue, and clinical symptoms in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 34(11), 2953-2962.
- Moral, V.P., 2015. Guía española para el manejo del asma. *Archivos de Bronconeumología*, 51, 2-54.
- Nguyen, P.H., De Tran, V., Pham, D.T., Dao, T.N. P., Dewey, R.S., 2021. Use of and attitudes towards herbal medicine during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study in Vietnam. *European Journal of Integrative Medicine*, 44, 101328
- Ohtani, M. y Nishimura, T., 2020. Sulfur-containing amino acids in aged garlic extract inhibit inflammation in human gingival epithelial cells by suppressing intercellular adhesion molecule-1 expression and IL-6 secretion. *Biomedical reports*, 12(3), 99-108.
- O'Shea, J.J., Schwartz, D.M., Villarino, A.V., Gadina, M., McInnes, I.B., Laurence, A., 2015. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annual Review of Medicine*, 66, 311-328.
- Palomares, Ó., Sánchez-Ramón, S., Dávila, I., Prieto, L., Pérez de Llano, L., Lleonart, M., Nieto, A., 2017. divergent: how IgE axis contributes to the continuum of allergic asthma and anti-IgE therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(6), 1328.
- Park, H.J., Jeon, B.T., Kim, H.C., Roh, G.S., Shin, J.H., Sung, N.J., Kang, D., 2012. Aged red garlic extract reduces lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW 264.7

macrophages and acute pulmonary inflammation through haeme oxygenase-1 induction. *Acta Physiologica*, 205(1), 61-70.

- Pearson, G., Robinson, F., Beers Gibson, T., Xu, B.E., Karandikar, M., Berman, K., Cobb, M. H., 2001. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocrine Reviews*, 22(2), 153-183.

- Percival, S.S., 2016. Aged garlic extract modifies human immunity. *The Journal of Nutrition*, 146(2), 433S-436S.

- Pillai, S.C., Borah, A., Jacob, E.M., Kumar, D.S., 2021. Nanotechnological approach to delivering nutraceuticals as promising drug candidates for the treatment of atherosclerosis. *Drug Delivery*, 28(1), 550-568.

- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Tian, D.S., 2020. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*, 71(15), 762-768.

- Salehi, B., Zucca, P., Orhan, I.E., Azzini, E., Adetunji, C.O., Mohammed, S.A., Ahmad, Z., 2019. Allicin and health: A comprehensive review. *Trends in Food Science and Technology*, 86, 502-516.

- Sánchez-Ramón, S., López-Longo, F.J., Carreno, L., 2011. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatología Clínica*, 6, 20-24.

- Satyal, P., Craft, J.D., Dosoky, N.S., Setzer, W.N., 2017. The chemical compositions of the volatile oils of garlic (*Allium sativum*) and wild garlic (*Allium vineale*). *Foods*, 6(8), 63.

- Shin, I.S., Hong, J., Jeon, C.M., Shin, N.R., Kwon, O.K., Kim, H.S., Ahn, K.S., 2013. Diallyl-disulfide, an organosulfur compound of garlic, attenuates airway inflammation via activation of the Nrf-2/HO-1 pathway and NF-kappaB suppression. *Food and Chemical Toxicology*, 62, 506-513.

-Shin, N.R., Kwon, H.J., Ko, J.W., Kim, J.S., Lee, I.C., Kim, J.C., Shin, I.S., 2019. S-Allyl cysteine reduces eosinophilic airway inflammation and mucus overproduction on ovalbumin-induced allergic asthma model. *International Immunopharmacology*, 68, 124-130.

- Story, M.J., 2021. Essential sufficiency of zinc, ω -3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D and magnesium for prevention and treatment of COVID-19, diabetes, cardiovascular diseases, lung diseases and cancer. *Biochimie*, 187, 94-109.
- Thuy, B.T.P., My, T.T.A., Hai, N.T.T., Hieu, L.T., Hoa, T.T., Thi, H., Nhung, N.T.A., 2020. Investigation into SARS-CoV-2 resistance of compounds in garlic essential oil. *ACS Omega*, 5(14), 8312-8320.
- Velavan, T.P. y Meyer, C.G., 2020. The COVID-19 epidemic. *Tropical medicine & international health*, 25(3), 278.
- Venkatesh, Y.P., 2018. Immunomodulatory attributes of aged garlic extract and its components. *Immunology*, 1, 203-224.
- Villalobos, J.R.V., Pacheco, D.F.P., Ramos, M.C.C., 2008. Las especies del género " Allium" con interés medicinal en Extremadura. *Medicina Naturista*, 2(1), 3-8.
- Wlosinska, M., Nilsson, A.C., Hlebowicz, J., Hauggaard, A., Kjellin, M., Fakhro, M., Lindstedt, S., 2020. The effect of aged garlic extract on the atherosclerotic process—a randomized double-blind placebo-controlled trial. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20, 1-10.
- You, S., Nakanishi, E., Kuwata, H., Chen, J., Nakasone, Y., He, X., Hou, D.X., 2013. Inhibitory effects and molecular mechanisms of garlic organosulfur compounds on the production of inflammatory mediators. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(11), 2049-2060.
- Yusuf, A., Fagbuaro, S.S., Fajemilehin, S.O.K., 2018. Chemical composition, phytochemical and mineral profile of garlic (*Allium sativum*). *Journal of Bioscience and Biotechnology Discovery*, 3(5), 105-109.
- Zhang, Y., Liu, X., Ruan, J., Zhuang, X., Zhang, X., Li, Z., 2020. Phytochemicals of garlic: Promising candidates for cancer therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 123, 109730.