

Efecto de compuestos fitoquímicos del género *Allium* sobre el sistema inmune y la respuesta inflamatoria

Effect of phytochemical compounds of the genus *Allium* on the immune system and the inflammatory response

Enrique Guillamón^{1,2}

1 DOMCA SAU

2 Universidad de Granada

Artículo de revisión Review Article

Correspondencia Correspondence

Enrique Guillamón
enriqueguillamonayala@gmail.com

Financiación Fundings

Sin financiación

Conflicto de interés Competing interest

No existe conflicto de intereses

Received: 28.05.2018
Accepted: 19.07.2018

<http://dx.doi.org/10.30827/ars.v59i3.7479>

RESUMEN

Objetivos: Revisión y discusión de las evidencias científicas sobre los efectos de los compuestos organosulfurados de vegetales del género *Allium* como inmunomoduladores y potenciadores de la respuesta inmune.

Métodos: Se realizó una revisión de estudios científicos originales y documentos de revisión.

Resultados: Son numerosos los estudios científicos que evidencian la estrecha relación existente entre alimentación y salud, demostrando los beneficios que vitaminas, minerales, ácidos grasos poliinsaturados, probióticos, prebióticos o fitoquímicos ejercen sobre diversas patologías. Entre ellos, se destaca el papel de las sustancias de origen vegetal, como carotenoides, compuestos fenólicos, alcaloides, compuestos nitrogenados y organosulfurados, por su influencia positiva sobre la microbiota, salud intestinal y sistema inmune. En este trabajo se revisan y discuten las evidencias científicas sobre los beneficios de algunos compuestos organosulfurados de vegetales del género *Allium*, como alicina o propil propano tiosulfonato, por sus propiedades inmunomoduladoras y potenciadoras de la respuesta inmune.

Conclusiones: Numerosos trabajos científicos ponen de manifiesto el efecto positivo de los compuestos organosulfurados de vegetales del género *Allium* sobre el sistema inmune y los procesos inflamatorios. En particular de compuestos como la alicina, aunque su inestabilidad dificulta su aplicación real en suplementos nutraceuticos y otros compuestos, como los derivados de la propiina, resultan más prometedoras como ingredientes funcionales inmunopotenciadores.

Palabras clave: género *Allium*; compuestos organosulfurados; inmunidad; inflamación.

ABSTRACT

Objectives: Review and discussion of the scientific evidence on the effects of organosulfur compounds of *Allium* genus as immunomodulators and immunostimulators.

Methods: A review of original scientific articles and reviews was conducted.

Results: Numerous research and trials have shown the close relationship between food and health, pointing out the benefits that vitamins, minerals, polyunsaturated fatty acids, probiotics, prebiotics or phytochemicals exert on various diseases. Among them, the role of substances of vegetable origin, such as carotenoids, phenolic compounds, alkaloids, nitrogen and organosulfur compounds, should be remarked for their positive influence on the microbiota, intestinal health and immune system. In this work the scientific evidences about the benefits of some organosulfur compounds of *Allium* genus, such as allicin or propyl propane thiosulfonate, are reviewed and discussed for their immunomodulatory and immune-enhancing properties.

Conclusions: Numerous scientific studies have shown the positive effects of organosulfur compounds of *Allium* genus on the immune system and inflammatory processes. In particular, of some compounds such as allicin, although its instability strongly affects its real application in nutraceutical supplements, and other compounds, such as propiin derivatives, are more promising as immunostimulators ingredients

Keywords: *Allium* genus; organosulfur compounds; immunity; inflammation.



LICENSE 4.0 BY-NC-SA

INTRODUCCIÓN

Los cambios en los hábitos alimentarios en las sociedades industrializadas, con un exceso de grasas saturadas y alimentos procesados, y un consumo de frutas y verduras inferior al recomendado, se han relacionado con un aumento de enfermedades crónicas que tienen en su etiología factores nutricionales implícitos como diabetes, hipertensión arterial, aterosclerosis o cáncer¹. Paralelamente, los hábitos de vida sedentarios han incrementado los índices de sobrepeso y obesidad, especialmente entre la población joven². Como respuesta, en los últimos años se ha puesto de manifiesto una creciente preocupación de la población por mantener una dieta adecuada y por profundizar en la relación entre alimentación y salud. En este escenario, la industria alimentaria está realizando una fuerte inversión en el desarrollo de productos saludables, lo que se refleja en el aumento de la presencia en los supermercados y medios de comunicación de alimentos funcionales, nutracéuticos o suplementos nutricionales.

Los productos usados en alimentación funcional se pueden clasificar según la fuente alimentaria de la que proceden, su naturaleza química, el mecanismo de acción o el resultado beneficioso esperado. En general, se considera que la alimentación funcional puede aportar efectos beneficiosos en: i) patologías cardiovasculares y salud ósea; ii) rendimiento y forma física; iii) obesidad, sensibilidad a insulina y diabetes; iv) estado mental y rendimiento psíquico; v) salud gastrointestinal e inmunidad; vi) cáncer. Entre las sustancias utilizadas, destacan los probióticos, prebióticos, vitaminas, minerales, ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) o sustancias de origen botánico³.

En los últimos años numerosos estudios han puesto en evidencia que dietas ricas en productos vegetales proporcionan una gran cantidad de compuestos fitoquímicos que ofrecen protección frente al riesgo de desarrollar una determinada enfermedad⁴. A lo largo de la historia, las plantas han servido como fuente de obtención de agentes terapéuticos, y en la actualidad su consumo se considera beneficioso para disminuir la incidencia de problemas de salud tan prevalentes como los cardiovasculares o la diabetes⁵. Además, recientemente también se han empezado a considerar los beneficios de incorporar estos compuestos de origen natural en regímenes de neoadyuvancia debido a sus propiedades antitumorales⁶.

Entre los efectos beneficiosos del consumo de productos de origen vegetal, destaca su influencia positiva sobre la microbiota, salud gastrointestinal e inmunidad. En el estado de salud general, la microbiota desempeña un papel clave, con una influencia directa en numerosas enfermeda-

des relacionadas con el sistema inmune y la inflamación. Mediante intervenciones en la dieta se puede modificar la funcionalidad y composición de la microbiota intestinal, así como influir igualmente en el desarrollo de múltiples alteraciones directamente asociadas con la inflamación⁷.

La inflamación es una respuesta inespecífica del sistema inmune frente a una agresión, que da lugar a cambios fisiológicos variados como el incremento del flujo sanguíneo y permeabilidad vascular. En general, la respuesta inflamatoria está generada por una serie de agentes mediadores que reconocen al agente agresor e inician una serie de respuestas fisiológicas que dan lugar a la inflamación. El proceso consta esencialmente de cuatro etapas: liberación de sustancias mediadoras, transporte de moléculas y células inmunes al foco de inflamación, regulación del proceso inflamatorio y reparación⁸. Entre los mediadores más importantes se encuentran barreras epiteliales, células (macrófagos), aminoácidos modificados como la serotonina, lípidos derivados del ácido araquidónico, y proteínas circulantes como las citoquinas. Las citoquinas son un grupo de péptidos, proteínas y glicoproteínas directamente relacionadas con efectos anti- o proinflamatorios, de tal forma que la producción en exceso de algunas de ellas puede exacerbar la inflamación, agravando el proceso⁹. Algunas de las principales citoquinas que intervienen en la respuesta inmune son la Interleucina-1 (IL-1), Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-8 (IL-8) o el Factor de Necrosis Tumoral (TNF- α). Aunque el proceso inflamatorio es esencial para el correcto funcionamiento del organismo, esta capacidad de reacción puede estar exacerbada en ocasiones, generando morbilidad y hasta mortalidad por la generación de diversas enfermedades. Los procesos inflamatorios se acompañan de un aumento de la temperatura local, enrojecimiento, hinchazón o dolor, junto a pérdida de la función del tejido. Estos procesos se encuentran detrás de patologías como la artritis reumatoide, ciertas cardiopatías, asma, acné, psoriasis, o enfermedades intestinales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa¹⁰. Por ello, resulta fundamental mantener un control adecuado de la respuesta inflamatoria.

La gran mayoría de los fármacos antiinflamatorios presentan una alta incidencia de efectos adversos, por lo que su utilización está limitada en numerosas ocasiones, de tal forma que la búsqueda de compuestos complementarios resulta una posibilidad de coadyuvancia para la población que padece afecciones que cursan con procesos inflamatorios. Por eso, en los últimos años han cobrado especial interés los estudios en los que se han empleado nutracéuticos para tratar enfermedades de base inflamatoria. Productos como prebióticos, probióticos, PUFAs o aminoácidos han demostrado modular la microbiota intestinal así como los

efectos inflamatorios a nivel celular y molecular¹¹. Se ha demostrado que algunos fitoquímicos como los carotenoides, compuestos fenólicos, alcaloides, compuestos nitrogenados y organosulfurados pueden potenciar la respuesta inmune en procesos infecciosos crónicos o de inmunodeficiencia¹², al ser capaces de inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias o bien mediante un incremento en la producción de anticuerpos o inmunoglobulinas¹³. En la Tabla 1 se

indican algunos compuestos fitoquímicos con efectos beneficiosos sobre la respuesta inflamatoria.

En este trabajo se revisan algunos usos de vegetales del género *Allium*, como ajo (*Allium sativum*) y cebolla (*Allium cepa*), y de algunos de sus compuestos organosulfurados característicos, como agentes beneficiosos sobre el sistema inmune y procesos inflamatorios.

Tabla 1: Principales fitoquímicos con propiedades antiinflamatorias^{11,12,13}

Grupo Químico	Compuesto	Mecanismo
Alcaloides		
	Berberina	Reducción de citoquinas proinflamatorias (IL-2 ^a , IL-4 ^b TNF- α ^c)
	Piperina	Reducción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β ^d , IL-6 ^e , TNF- α)
Ácidos fenólicos		
	Curcumina	Inhibe la expresión de TNF- α , IL-1 β , IL-6, NF-kB ^f
	Resveratrol	Reducción en la producción de TNF-a, IL-1 β e IL-6
	Ácido Gálico	Regulación de NF-kB y reducción de TNF- α e IL-6
	6-gingerol	Reducción de PGE-2 ^g , TNF- α , IL-1 β
Flavonoides		
	Quercetina	Inhibe la producción de TNF- α , la expresión de iNOS ^h y la producción de NO ⁱ
	Rutina	Inhibe la producción de TNF- α e IL-6 y reduce la expresión de iNOS y COX-2 ^j
Carotenoides		
	β -caroteno	Regulación de NF-kB y iNOS
	Licopeno	Regulación de NF-kB y reducción de TNF- α e IL-10 ^k
Terpenoides		
	Timol	Inhibe la producción de TNF- α e IL-6 y reduce la expresión de iNOS y COX-2
	Limoneno	Inhibe la señalización de NF-kB
Organosulfurados		
	Sulfuro de dialilo, Disulfuro de dialilo, Alicina, Dipropil disulfuro, Dipropil tiosulfonato	Ver Tabla 2

^aInterleucina-1, ^bInterleucina-4, ^cFactor de necrosis tumoral, ^dInterleucina-1 β , ^eInterleucina-6, ^fFactor nuclear kB, ^gProstaglandina E2, ^hóxido nítrico sintasa, ⁱóxido nítrico, ^jciclooxigenasa 2, ^kInterleucina-10.

MÉTODOS

Diseño

Se realizó una revisión de estudios científicos originales y documentos de revisión.

Estrategia de búsqueda

En primer lugar se llevó a cabo una búsqueda de documentos en Google Scholar en inglés. Posteriormente, se realizó una búsqueda de revisiones de la literatura científica en PubMed, utilizando como filtros de búsqueda distintas combinaciones de las palabras: *Allium*, garlic, onion, thio-sulfinate, inflammation, immune. Para la búsqueda de estudios originales se consultó la base de datos Medline. Se limitó por año de publicación posterior a 2006, y se introdujo como límite que la lengua de los estudios fuera inglés o español. Se analizaron además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluíbles para la revisión. Dichos artículos fueron localizados a través de PubMed, y de Google Scholar.

Criterios de inclusión y exclusión. Extracción de datos

Tras la búsqueda inicial se localizaron 125 estudios relevantes para el objetivo de esta revisión. Finalmente se seleccionaron 6 revisiones, 72 estudios originales, 3 capítulos de libros y 2 patentes. Para proceder a la selección se revisaron los abstracts y en caso necesario los artículos completos con el fin de decidir si la información que contenían estaba o no relacionada con nuestro objetivo.

Análisis de los datos

De todas las referencias consultadas se extrajo información sobre autoría, revista o medio en el que estaba publicada y año de publicación, y conclusiones.

DISCUSIÓN

Las plantas aliáceas, como ajo y cebolla, además de tener una larga tradición de uso alimentario, poseen múltiples propiedades beneficiosas para la salud. Sus usos terapéuticos a lo largo de la historia, así como lo extendido de su empleo en todo el mundo, ha despertado el interés de la comunidad investigadora a la hora de proporcionar evidencia científica de los beneficios para la salud de su consumo, hasta ser consideradas entre las plantas comestibles más importantes para promover un buen estado de salud¹⁴. Más allá de la actividad antifúngica, antibacteriana y antioxidante tradicionalmente reconocidas a estos vegetales¹⁵, en la actualidad se considera que dietas ricas en ajo y/o cebolla inducen una serie de beneficios para la salud. Algunas

de sus propiedades bioactivas se han revisado en detalle en los últimos años¹⁶, demostrándose que su uso puede tener efectos beneficiosos en patologías como el cáncer¹⁷, salud cardiovascular e hipercolesterolemia¹⁸, dislipidemia e hipertensión arterial, y alteraciones patológicas responsables de enfermedades como el síndrome metabólico¹⁹.

En general, las plantas del género *Allium* son ricas en minerales, aminoácidos esenciales, fibra, vitaminas, flavonoides y otros compuestos fenólicos. La cebolla, por ejemplo, presenta una compleja composición química y bioquímica, y es considerada como una fuente de flavonoides, compuestos sulfurados, fructooligosacáridos y fibra²⁰. Esta planta contiene, entre otros, una gran cantidad del flavonoide quercetina, cuyos efectos beneficiosos han sido ampliamente descritos²¹. Por otro lado, los principales metabolitos secundarios de las plantas del género *Allium* son los compuestos organosulfurados (OSCs), que determinan su olor y sabor, y son responsables en gran medida de las propiedades bioactivas que se le atribuye a su ingesta. Los bulbos intactos de estos vegetales contienen cantidades variables de precursores S-alqu(en)il-cisteína sulfóxidos que, en caso de ruptura del tejido celular al cortar o procesar la planta, entran en contacto con la enzima allinasa dando lugar a compuestos del tipo tiosulfonato²². La concentración y tipo de compuestos tiosulfonatos depende de la especie vegetal, su variedad y cultivo. Dentro de este grupo de compuestos, el tiosulfonato mayoritario y más conocido en el ajo es la alicina (tiosulfonato de dialilo), cuya actividad biológica ha sido ampliamente estudiada²³. La alicina es muy inestable y se transforma con extrema rapidez en otros compuestos (mono, di, tri-sulfuros de dialilo, ajoeno, ditiina) a través de diferentes mecanismos²⁴. En la cebolla los precursores mayoritarios son: metiína (S-metil-L-cisteína-sulfóxido), propiína (S-propil-L-cisteína-sulfóxido) e isoalliína (trans-(+)-S-(1-propenil)-L-cisteína-sulfóxido), que originan como productos de degradación los correspondientes tiosulfonatos, que, aunque más estables que la alicina, son también compuestos lábiles que mediante reacciones de disproporción se pueden transformar de forma natural en otros derivados como tiosulfonatos y mono, di, tri-polisulfuros²⁵. Los tiosulfonatos y sus compuestos derivados son, en gran medida, responsables de la bioactividad de estas plantas²⁶. Esta bioactividad ha sido demostrada a través de múltiples mecanismos²⁷⁻²⁸, incluyendo algunos asociados con sus propiedades antioxidantes²⁹ y antimicrobianas³⁰. Los OSCs ejercen múltiples efectos biológicos, tales como la inhibición de la proliferación de células tumorales y efectos quimiopreventivos³¹. También están implicados en los efectos hipolipidémicos e hipocolesterolémicos³², disminución del colesterol total y LDL³³, y poseen propiedades antitrombóticas al inhibir la agregación plaquetaria³⁴.

Aunque también se han reportado propiedades antiinflamatorias de plantas del género *Allium* como chalota³⁵ o *Allium hookeri*, con disminución en la producción de citoquinas proinflamatorias en pollos suplementados³⁶, la mayor parte de estudios realizados en relación a la actividad antiinflamatoria de estos vegetales corresponden al ajo y, en menor medida, a la cebolla, por lo que en este trabajo nos centraremos en repasar los efectos del consumo de ambos alimentos, así como el de sus principales compuestos bioactivos, sobre la inflamación.

Se ha demostrado que el consumo de ajo y cebolla puede contribuir a controlar los cambios generados en la micro-

biota a través de la modulación de la función de las células T y B, así como de otros mecanismos antiinflamatorios involucrados³⁷, apuntándose su uso como alternativa natural para el tratamiento de procesos determinados por la inmunidad y la inflamación³⁸⁻³⁹. Se ha estudiado el potencial terapéutico de los OSCs en la prevención de enfermedades crónicas⁴⁰ como diabetes⁴¹, y la relación entre los efectos antiinflamatorios de los OSCs y la prevención de cáncer⁴².

La Tabla 2 resume algunas de las referencias más significativas acerca del efecto de estos compuestos sobre inflamación publicadas en los últimos años.

Tabla 2: Resumen de compuestos organosulfurados de ajo y cebolla como sustancias beneficiosas sobre el sistema inmune y la respuesta inflamatoria.

Compuesto	Actividad sobre inflamación	Referencia
Ajoeno	Inhibición de la producción de NO, PGE-2, TNF- α , IL-1 β e IL-6	48
	Aumento del nivel de la IgA intestinal Inhibición de la actividad enzimática COX-2 y la liberación de PGE-2	
Sulfuro de dialilo	Inhibición de la producción de NO, reducción de la expresión de iNOS	23,49, 51
	Inhibición de la producción de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 Inhibición de la liberación de NO y PGE-2	
Disulfuro de dialilo	Disminución de los niveles de IP-10, IL-6, IL-1 β y TNF- α	23, 43, 49, 50, 51
	Reducción de la producción de NO. Inhibición de la activación de NF-kB	
Trisulfuro de dialilo	Disminución de los niveles de IL-6, IL-10, IL-12 y TNF- α	23, 52
	Reducción de la expresión de iNOS y la producción de NO. Inhibición de la activación de NF-kB	
Sulfuro de alil metilo	Incrementa el número de glóbulos blancos sanguíneos y el título de anticuerpos 42	
	Reducción de la expresión de iNOS y la producción de NO. Inhibición de la activación de NF-kB, reducción en la producción de TNF- α e incremento de IL-10	
Alicina	Reducción de la expresión de iNOS y la acumulación de NO	23, 43, 45, 46
	Disminución de la expresión de TNF- α y NF-kB, IL-1 β e IL-6	
Alíina	Disminución en la producción de MCP-1	43
	Incremento en IL-1 β y TNF- α ; disminución en la producción de IL-6	
S-Alil cisteína	Prevención del daño en la membrana, pérdida de la viabilidad celular y peroxidación lipídica por prevención de la degradación de GSH y la activación de NF-kB	23, 58
Propil disulfuro	Inhibición en la producción de NO y PGE-2	72, 73
PTSO	Disminución de los niveles de TNF- α , IL-1 β , IL-6 y IL-17. Incremento en la producción de anticuerpos.	76,77,78,81
^a Óxido nítrico, ^b Prostaglandina E2, ^c Factor de necrosis tumoral, ^d Interleucina-1 β , ^e Interleucina-6, ^f Inmunoglobulina A, ^g Ciclooxigenasa 2, ^h Óxido nítrico sintasa, ⁱ Interleucina-10, ^j Quimiocina 10, ^k Factor nuclear kB, ^l Interleucina-12, ^m Proteína quimioatrayente de monocitos 1, ⁿ Glutatión, ^o Interleucina-17		

Los efectos beneficiosos relativos a la mejora de la función inmune se han reivindicado para aceite esencial de ajo y varios de sus metabolitos más característicos⁴³⁻⁴⁴. Entre éstos, sin duda es la alicina el compuesto organosulfurado cuya actividad sobre los procesos inflamatorios ha sido más estudiada. El-Sheakh *et al.*⁴⁵ estudiaron el efecto de la alicina sobre el estrés oxidativo y la inflamación en ratas hipercolesterolémicas, concluyendo que dicho compuesto ejercía efectos antiinflamatorios sobre la aorta, mejoras en la disfunción vascular y una disminución en la expresión de TNF- α y NF- κ B. Similar actividad ha sido publicada por otros autores, como Panyod *et al.*⁴⁶, que demostraron un efecto hepatoprotector de este compuesto en ratones con el síndrome del hígado graso, mejorando la actividad de la enzima alcohol deshidrogenasa hepática (ADH) y reduciendo además la acumulación de grasa, los niveles de TNF- α , interleucinas IL-1 β e IL-6.

La elevada inestabilidad de la alicina imposibilita su uso práctico generalizado como agente antiinflamatorio. No obstante, también se han publicado efectos positivos de su precursor aliína⁴³, así como de varios de los compuestos organosulfurados que son generados durante los procesos de degradación de la alicina, como ajoeno. Aunque la mayor parte de efectos bioactivos del ajoeno están relacionados con su actividad antiplaquetaria y quimiopreventiva⁴⁷, también se ha reportado su efecto antiinflamatorio. Este compuesto se ha mostrado eficaz en la inhibición de la producción de óxido nítrico (NO) y prostaglandina E2 (PGE-2), así como en la expresión de las citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL-1 β e IL-6 en macrófagos activados por lipopolisacáridos (LPS)⁴⁸. Otros derivados de la alicina, como los disulfuros, también muestran una importante actividad antiinflamatoria⁴⁹. Se ha reportado la actividad de sulfuro de dialilo (DAS) y del disulfuro de dialilo (DADS) en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) in vivo así como en las células intestinales aisladas. DAS y DADS, administrados durante dos días consecutivos tras el desafío de inducción de colitis con ácido 2, 4-dinitro-bencenosulfónico (DNBS), redujeron la inflamación y el daño causado por la enfermedad⁴⁹. En las células epiteliales intestinales estimuladas con IFN-gamma, DADS redujo los niveles de IL-10 e IL-6, mientras que DAS inhibió la producción de NO⁵⁰. Estos dos compuestos también han mostrado efecto antiinflamatorio durante procesos de infección por dengue al mejorarse la respuesta al estrés oxidativo de los enfermos⁵¹.

El trisulfuro de dialilo (DATS) es otro compuesto organosulfurado del ajo con potencial aplicación en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación a través de diferentes mecanismos que incluyen la inhibición de enzimas y subexpresión de ciertos genes relacionados con la inflamación, así como la reducción de marcadores

proinflamatorios como IL-6 inducida por LPS, IL-10, IL-12 o TNF- α ⁵². Otros compuestos derivados más desconocidos, como S-propargil-cisteína, también han mostrado numerosos efectos farmacológicos, que incluyen neuroprotección en la enfermedad de Alzheimer, proapoptosis en cáncer gástrico y la antiinflamación en casos de pancreatitis aguda⁵³.

Aunque en menor grado que en el caso de los compuestos OSCs liposolubles, se ha documentado la actividad antiinflamatoria de extractos acuosos de ajo⁵⁴. De particular relevancia son los estudios sobre el extracto de ajo envejecido (AGE). Este producto se obtiene tras maceración acuosa o hidroalcohólica a temperatura ambiente durante un mínimo de 6 meses. Se caracteriza por su riqueza en OSCs solubles en agua; en particular, S-alilcisteína (SAC) y S-alilmetilcisteína (SAMC)⁵⁵. La actividad inmunomoduladora de los AGE ha sido ampliamente reportada. Percival *et al.*⁵⁶ han demostrado que la suplementación nutricional con AGE afecta al sistema inmune, con una reducción en los síntomas y severidad de resfriados y gripe de los voluntarios que tomaron el extracto de ajo. Los mismos autores⁵⁷, en otro ensayo igualmente registrado en *clinicaltrials.gov*, apuntaron a que esta suplementación puede ser beneficiosa para prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas asociadas con inflamación de bajo grado en adultos con obesidad. Tras seis semanas de consumo de AGE se confirmó una modulación de las células inmunitarias que impidió el aumento de las concentraciones séricas de TNF- α e IL-6, y se redujo la concentración de LDL en sangre en adultos con obesidad. También la actividad antiinflamatoria y neuroprotectora del compuesto SAC ha sido recientemente revisada, demostrándose el efecto de este compuesto en la disminución de las especies reactivas de oxígeno, así como de NO, IL-6 PEG-2 y TNF- α ⁵⁸.

Otro de los productos obtenidos a partir de ajo cuyas propiedades bioactivas han sido recientemente objeto de estudio es el ajo negro⁵⁹. Este producto es obtenido por fermentación del ajo vulgar en condiciones de temperatura (60-90°C) y humedad (80-90%) controladas. Algunos autores⁶⁰⁻⁶¹ defienden que el ajo negro muestra efectos antiinflamatorios, anticoagulantes y antialérgicos inferiores a los proporcionados con el ajo fresco. No obstante, otros investigadores han descrito efectos metabólicos positivos, como la inhibición de células cancerosas en ensayos in vitro e in vivo⁶², con reducción en la producción de NO, TNF- α , y PEG-E2 en macrófagos estimulados con LPS.

Aunque en menor medida que sucede con los compuestos de ajo, las propiedades inmunoestimuladoras de compuestos y extractos de cebolla también han sido ampliamente descritas⁶³⁻⁶⁵. Esta bioactividad está asociada a la presencia

de flavonoles como la quercetina, y también, como sucede en el caso del ajo, a su riqueza en OSCs. Son numerosos los trabajos en los que se evalúa el efecto de extractos de cebolla sobre la producción de marcadores de inflamación⁶⁷. Colina-Coca *et al*⁶⁸ demostraron que, tras siete semanas, los animales con la dieta hipercolesterolémica enriquecida al 10 % con cebolla como ingrediente funcional presentaron una disminución de los valores de enzimas hepáticas, así como una disminución de los biomarcadores de inflamación y de riesgo cardiovascular. Similar respuesta protectora se observó en ratas Wistar a las que se les indujo hiperplasia prostática⁶⁹ y tomaron extracto de cebolla, confirmando el efecto apuntado por Jung *et al*⁷⁰. También se han descrito efectos positivos de estos extractos en la atenuación de la inflamación vascular y el estrés oxidativo⁷¹.

Los trabajos que analizan los efectos sobre el sistema inmune y la inflamación de OSCs de cebolla son mucho más escasos. No obstante, se ha reportado que el propil disulfuro (PDS), principal compuesto del aceite esencial de cebolla, tiene propiedades antiinflamatorias logrando una inhibición en la producción de NO y PGE2 en células macrófagas RAW 264.7 inducidas con LPS⁷². El mismo equipo investigador también ha descrito el efecto de varios compuestos sulfurados como el PDS o el alilmercaptano en la regulación de formación de melanina en procesos de hiperpigmentación causada por inflamación⁷³.

Entre los OSCs derivados de cebolla con propiedades bioactivas que, por su estabilidad, han despertado mayor interés en los últimos años se encuentra los derivados de propiína. Este sulfóxido es el segundo de mayor concentración en la cebolla, tras la isoaliína, y origina el compuesto dipropil tiosulfonato (PTS), cuya disproporción da lugar a los compuestos PDS y dipropil tiosulfonato (PTSO). Liu *et al* demostraron que la suplementación nutricional con PTSO disminuyó la producción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1 β en cerdos infectados con el virus responsable del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS), con un aumento de linfocitos B, T y CD8+, y del título de anticuerpos y citoquinas antiinflamatorias⁷⁴. Este efecto antiinflamatorio ha sido confirmado en ensayos que apuntan a una mejora de la respuesta inmune porcina⁷⁵, con reducción en la tasa de diarrea ante infecciones con *Escherichia coli* enteropatógena⁷⁶. Efectos parecidos se han obtenido en ensayos realizados en otras especies como pollos broilers. La suplementación de la dieta con PTSO y PTS en pollos desafiados con ooquistes vivos de *Eimeria acervulina* tuvo como consecuencia un aumento del peso corporal de los animales, disminución de la excreción de ooquistes en heces, y mayor producción de anticuerpos en comparación con pollos alimentados con una dieta no suplementada⁷⁷. En este trabajo se determinó también la influencia de

estos OSCs sobre el transcriptoma. En los pollos que recibieron una dieta suplementada se incrementó la expresión de aquellos genes relacionados con la respuesta inflamatoria y una mejor función del sistema cardiovascular.

La empresa de Granada (España) DOMCA SAU ha investigado en los últimos años diferentes aplicaciones de estos OSCs y patentado algunos usos. Tanto PTS como PTSO han mostrado una importante actividad antimicrobiana de amplio espectro, tanto en cepas diana de colección como frente a aislados salvajes de la industria alimentaria⁷⁸, veterinaria⁷⁹ e incluso clínica. Resulta particularmente llamativa la elevada sensibilidad a estos compuestos de grupos como *Clostridium* o *Enterobacteriaceae*, tanto en ensayos *in vitro*⁸⁰ como en ensayos realizados en cerdos y aves de corral (datos no publicados), en los que se favoreció el desarrollo de *Lactobacillus* spp. y *Bifidobacterium* spp. en detrimento de otros grupos como enterobacterias, apuntando un cierto efecto inmunomodulador. Similares resultados se obtuvieron en el análisis de heces de voluntarios que realizaron un estudio de intervención nutricional, con reducciones significativas en los recuentos de *Clostridium* y anaerobios totales tras 15 días de tratamiento⁸¹. El grupo de los clostridios incluye representantes que puede considerarse patógenos, y su incremento se relaciona en ocasiones con episodios patológicos, como la diarrea medicamentosa asociada a *C. difficile* o la enteritis necrótica por *C. perfringens*.

En colaboración con el Dr. Segura-Carretero del Centro de Investigación y Desarrollo del Alimento funcional, CIDAF, la empresa ha estudiado el efecto del consumo prolongado sobre el metabolismo humano de un producto nutracéutico conteniendo PTSO. Treinta voluntarios tomaron durante 30 días el producto incluido en cápsulas rígidas de gelatina. El análisis del plasma de los voluntarios mostró que la administración del producto aumentaba la concentración de compuestos como acilcarnitinas, lisofosfatidilcolinas y lisofosfatidilaminas, componentes relacionados con las propiedades antioxidantes descritas para otros productos derivados de aliáceas. Fue significativo el incremento observado en la concentración del compuesto 7-lisofosfatidilcolina, asociado, entre otros efectos, a la prevención de patologías como el cáncer⁸².

Otros estudios de la empresa han evaluado los efectos de diferentes concentraciones del compuesto PTSO en la producción de citoquinas sobre líneas celulares humanas de leucemia monocítica y adenocarcinoma de colon (Caco-2). Este compuesto fue capaz de reducir la producción de IL-1 β de una manera dosis dependiente, y de modular la producción de IL-6. También se ha demostrado la actividad inmunomoduladora de este compuesto en la producción de Interleucina-8 en células Caco-2, y de interferón gam-

ma (IFN-gamma) en linfocitos T procedentes de leucemia humana. Por ello, la empresa ha patentado el uso de PTSO como sustancia inmunomoduladora y antiinflamatoria⁸³. En el mismo trabajo se puso de manifiesto que, a las concentraciones efectivas para conseguir el efecto inmunomodulador señalado, PTSO no afectaba significativamente la viabilidad de las células THP-1, CACO-2 y JURKAT. Por ello, los efectos observados sobre la producción de citoquinas no pueden ser atribuidos a un efecto del producto en la viabilidad de las células, sino a un carácter inmunomodulador del compuesto independiente de cualquier efecto citotóxico. En colaboración con el grupo del Dr. Gálvez, del Departamento de Farmacología de la UGR, este equipo investigador también ha evidenciado una significativa actividad antiinflamatoria de esta familia de OSCs en dos modelos murinos de EII: Colitis ulcerosa (DSS) y enfermedad de Crohn (DNBS). Ambos modelos comparten algunas de las características bioquímicas con la EII humana, por lo que se utilizan ampliamente para la evaluación de nuevos fármacos desarrollados para tratar este tipo de patologías. El modelo DNBS se caracteriza por el daño del colon, y se ha usado como modelo de estudio de la enfermedad de Crohn. Cuando se evaluó la evolución del peso corporal en los ratones a los que se administró el producto, se observó una mejora significativa en la pérdida de peso corporal inducida por la colitis en comparación con el grupo control no tratado. Además, en los ratones tratados con el producto se observó una reducción significativa de la producción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 β , TNF, IL-6 e IL-17) para dosis extremadamente bajas. En el caso del modelo de colitis ulcerosa DSS, el deterioro se produce a nivel de la función de la barrera intestinal por reducción de la mucina MUC-2 y la proteína transmembrana ocludina. La administración del producto aumentó la expresión de estos dos marcadores en comparación con ratones no colíticos. En ambos modelos, el efecto beneficioso observado se relaciona con una mejora en la respuesta inmune alterada y en una protección de la función de barrera intestinal.

Dado lo novedoso del uso de estos compuestos como agentes inmunomoduladores, resultan imprescindibles los estudios sobre aspectos relativos a la seguridad e inocuidad de su uso. Es importante, por ejemplo, evaluar el potencial de un compuesto para inhibir el citocromo P450, lo que podría afectar a los niveles plasmáticos *in vivo* y dar lugar a reacciones adversas de toxicidad o antagonismo con medicamentos. Los datos de inhibición *in vitro* de CYP450 resultan por tanto necesarios en el diseño de estrategias para la investigación clínica en estudios de interacción farmacológica y de ahí, el interés en conocer si PTSO ejerce algún tipo de inhibición para este citocromo. Para este compuesto, se ha determinado una IC₅₀ en CYP2C9 entre 14 μ M y

14,4 mM. Por tanto, para las dosis de uso del producto, éste no inhibe el CYP450. También se ha reportado una baja toxicidad aguda y subcrónica de estos compuestos, así como ausencia de genotoxicidad y teratogenicidad⁸⁴⁻⁸⁵, lo que supone un resultado muy prometedor para una posible comercialización del producto como novel food o suplemento nutricional.

CONCLUSIONES

Numerosos trabajos científicos ponen de manifiesto el efecto positivo de los compuestos organosulfurados de vegetales del género *Allium* sobre el sistema inmune y los procesos inflamatorios. Las propiedades antiinflamatorias de compuestos como la alicina del ajo han sido ampliamente reportadas, pero la inestabilidad de este compuesto dificulta su aplicación real en suplementos nutracéuticos. Por ello otros compuestos organosulfurados de mayor estabilidad, como los derivados de la propiína, resultan sustancias prometedoras como ingredientes funcionales a tenor de la información disponible sobre su efecto inmunopotenciador y su baja toxicidad.

REFERENCIAS

1. Magrone T, Perez-de-Heredia F, Jirillo E, Morabito G, Marcos A, Serafini M. Functional foods and nutraceuticals as therapeutic tools for the treatment of diet-related diseases. *Can J Physiol Pharmacol.* 2013;91(6):387-396. DOI: 10.1139/cjpp-2012-0307
2. Jiménez A, Perea, JM, Nabia, B. Desequilibrios nutricionales en la dieta media española; barrera en la mejora. *Nutr Hosp.* 2014;30(2):29-35.
3. Hinde, N. Nutraceuticals: A Review on current status. *Research J Pharm and Tech.* 2014;7:110-113.
4. Liu RH. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet. *Adv Nutr.* 2013;4(3):384-92. DOI: 10.3390/books978-3-03842-629-5
5. Tang GY, Meng X, Li Y, Zhao CN, Liu Q, Li HB.. Effects of Vegetables on Cardiovascular Diseases and Related Mechanisms. *Nutrients.* 2017;9:857. DOI: 10.3390/nu9080857.
6. Mohamed SIA, Jantan I, Haque MA. Naturally occurring immunomodulators with antitumor activity: An insight on their mechanisms of action. *Int Immunopharmacol.* 2017;50:291-304. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.07.010.
7. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859-904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
8. Freire MO, Van-Dyke TE. Natural Resolution of Inflammation. *Periodontology* 2000. 2013; 63(1): 149-164. DOI: 10.1111/prd.12034.

9. Hamidzadeh K, Christensen SM, Dalby E, Chandrasekaran P, Mosser DM. Macrophages and the Recovery from Acute and Chronic Inflammation. *Annu Rev Physiol.* 2017;79(1):567-592. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034348
10. Rodríguez JM, Sobrino OJ, Marcos A, et al. Is there a relationship between gut microbiota, probiotics and body weight modulation?. *Nutr Hosp.* 2013;28:3-12.
11. Rubio L, Motilva MJ, Romero MP. Recent Advances in Biologically Active Compounds in Herbs and Spices: A Review of the Most Effective Antioxidant and Anti-Inflammatory Active Principles. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013;53(9):943-953. DOI: 10.1080/10408398.2011.574802.
12. Jantan I, Ahmad W, Bukhari SNA. Plant-derived immunomodulators: an insight on their preclinical evaluation and clinical trials. *Front Plant Sci.* 2015;6:655. DOI: 10.3389/fpls.2015.00655.
13. Zhu F, Du B, Xu B. Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;12:1-11. DOI: 10.1080/10408398.2016.1251390.
14. Frankel F, Priven M, Richard E, et al. Health Functionality of Organosulfides: A Review. *Int J Food Prop.* 2015;19(3):537-548. DOI: 10.1080/10942912.2015.1034281.
15. Wilson EA, Demmig-Adams B. Antioxidant, anti-inflammatory, and antimicrobial properties of garlic and onions. *Nutrition & Food Science.* 2017;37(3):178-183. DOI: 10.1108/00346650710749071.
16. Corzo-Martínez M, Corzo N, Villamiel M. Biological properties of onions and garlic. *Trends Food Sci Tech.* 2007;18:609-625. DOI: 10.1016/j.tifs.2007.07.011
17. Capasso A. Antioxidant Action and Therapeutic Efficacy of *Allium sativum* L. *Molecules.* 2013;18(1):690-700. DOI: 10.3390/molecules18010690.
18. Karagodin VP, Sobenin IA, Orekhov AN. Antiatherosclerotic and Cardioprotective Effects of Time-Released Garlic Powder Pills. *Curr Pharm Des.* 2016;22(2):196-213. DOI: 10.2174/1381612822666151112153351.
19. Hosseini A, Hosseinzadeh H. A review on the effects of *Allium sativum* (Garlic) in metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:1147. DOI: 10.1007/s40618-015-0313-8.
20. Colina-Coca C, de Ancos B, Sánchez-Moreno C. Nutritional composition of processed onion: s-alk(en)yl-l-cysteine sulfoxides, organic acids, sugars, minerals, and vitamin c. *Food Bioprocess Tech.* 2014;7:289-298. DOI: 10.1007/s11947-013-1150-4.
21. Kleemann R, Verschuren L, Morrison M et al. Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human in vitro and in vivo models. *Atherosclerosis.* 2011;218(1):44-52. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.023.
22. Benkeblia N, Lanzotti V. *Allium* Thiosulfates: Chemistry, Biological Properties and their Potential Utilization in Food Preservation. *Food.* 2007;1(2):193-201.
23. Santhosha SG, Jamuna P, Prabhavathi SN. Bioactive components of garlic and their physiological role in health maintenance: A review. *Food Bioscience.* 2013;3:59-74. DOI: 10.1016/j.fbio.2013.07.001.
24. Rose P, Whiteman M, Moore PK, Zhu YZ. Bioactive S-alk(en)yl cysteine sulfoxide metabolites in the genus *Allium*: the chemistry of potential therapeutic agents. *Nat Prod Rep.* 2015;22:351-368. DOI: 10.1039/b417639c.
25. Løkke MM, Edelenbos M, Larsen E, Feilberg A. Investigation of Volatiles Emitted from Freshly Cut Onions (*Allium Cepa* L.) by Real Time Proton-Transfer Reaction-Mass Spectrometry (PTR-MS). *Sensors.* 2013;12(12):16060-16076. DOI: 10.3390/s121216060.
26. Mikaili P, Maadirad S, Moloudizargari M, Aghajanshakeri S, Sarahroodi S. Therapeutic Uses and Pharmacological Properties of Garlic, Shallot, and Their Biologically Active Compounds. *Iranian J Basic Med Sci.* 2013;16(10):1031-1048.
27. Cardelle-Cobas A, Soria AC, Corzo-Martínez M. A Comprehensive Survey of Garlic Functionality. In: Păcurar M, Krejci G, editors. *Garlic Consumption and Health.* 1^a ed. Nueva York: Nova Science Publishers; 2007. p. 1-60.
28. Singh V, Singh D. Pharmacological Effects of Garlic (*Allium sativum* L.). *Annu Rev Biomed Sci.* 2008;10:6-26. DOI: 10.5016/1806-8774.2008.v10p6.
29. Maldonado PD, Limón D, Galván-Arzate S, Santamaría A, Pedraza-Chaverrí J. Medicinal Properties of Garlic: Importance of its Antioxidant Activity. In: Păcurar M, Krejci G, editors. *Garlic Consumption and Health.* 1^a ed. Nueva York: Nova Science Publishers; 2007. p. 61-118.
30. Kyung KH. Antimicrobial properties of *Allium* species. *Curr Opin Biotechnol.* 2012;23:142-147. DOI:10.1016/j.copbio.2011.08.004.
31. Nicastro HL, Ross SA, Milner JA. Garlic and Onions: Their Cancer Prevention Properties. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015;8(3):181-189. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0172.
32. Islam MS, Loots DT, Choi H. Effects of dietary onion (*Allium cepa* L.) in high-fat diet streptozotocin induced diabetes rodent model. *Ann Nutr Met.* 2008;53:6-12. DOI: 10.1159/000152868.
33. Ried K, Toben C, Fakler P. Effect of garlic on serum lipids: an updated meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013;71(5):282-299. DOI: 10.1111/nure.12012.
34. Rahman K. Effects of garlic on platelet biochemistry and physiology. *Mol Nutr Food Res.* 2007;51(11):1335-1344. DOI: 10.1002/mnfr.200700058.

35. Mohammadi-Motlagh HR, Mostafaie A, Mansouri K. Anticancer and anti-inflammatory activities of shallot (*Allium ascalonicum*) extract. *Arch Med Sci.* 2011;7(1):38-44. DOI: 10.5114/aoms.2011.20602
36. Lee Y, Lee SH, Gadde UD, Oh ST, Lee SJ, Lillehoj HS. Dietary *Allium hookeri* reduces inflammatory response and increases expression of intestinal tight junction proteins in LPS-induced young broiler chicken. *Res Vet Sci.* 2017;112:149-155. DOI: 10.1016/j.rvsc.2017.03.019.
37. Kuo CH, Lee SH, Chen KM, Lii CK, Liu CT. Effect of garlic oil on neutrophil infiltration in the small intestine of endotoxin-injected rats and its association with levels of soluble and cellular adhesion molecules. *J Agric Food Chem.* 2011;59(14):7717-7725. DOI: 10.1021/jf201185v.
38. Bayan L, Koulivand PH, Gorji A. Garlic: a review of potential therapeutic effects. *Avicenna J Phytomed.* 2014;4(1):1-14.
39. Locatelli DA, Altamirano JC, González RE, Camargo AB. Homecooked garlic remains a healthy food. *J Funct Foods.* 2015;16:1-8. DOI:10.1016/j.jff.2015.04.012
40. Zeng Y, Li Y, Yang J, et al. Therapeutic Role of Functional Components in Alliums for Preventive Chronic Disease in Human Being. *Evid-based Complementary Altern Med.* 2017:Article ID 9402849. DOI: 10.1155/2017/9402849.
41. Kumar R, Chhatwal S, Arora S et al. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic, anti-inflammatory and adenosine deaminase-lowering effects of garlic in patients with type 2 diabetes mellitus with obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:49-56. DOI: 10.2147/DMSO.S38888.
42. Schafer G, Kaschula CH. The immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic organosulfur compounds in cancer chemoprevention. *Anticancer Agents Med Chem.* 2014;14: 233-240. DOI: 10.2174/18715206113136660370.
43. Arreola R, Quintero-Fabián S, López-Roa RI et al. Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *J Immunol Res.* 2015:Article ID 401630. DOI: 10.1155/2015/401630.
44. Rahman MS. Allicin and other functional active components in garlic: health benefits and bioavailability. *Int J Food Prop.* 2007;10:245-268. DOI: 10.1080/10942910601113327.
45. El-Sheakh AR, Ghoneim HA, Suddek GM, Ammar ES. Attenuation of oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in hypercholesterolemic rabbits by allicin. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;94(2):216-224. DOI:10.1139/cjpp-2015-0267.
46. Panyod S, Wu WK, Ho CT, et al. Diet supplementation with allicin protects against alcoholic fatty liver disease in mice by improving anti-inflammation and antioxidative functions. *J Agric Food Chem.* 2016;64(38):7104-7113. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b02763.
47. Kaschula CH, Hunter R, Iqbal Parker M. Garlic-derived anticancer agents: Structure and biological activity of ajoene. *Biofactors.* 2010;36(1):78-85. DOI: 10.1002/biof.76.
48. Lee DY, Li H, Lim HJ, Lee HJ, Jeon R, Ryu J. Anti-Inflammatory Activity of Sulfur-Containing Compounds from Garlic. *J Med Food.* 2012;15(11):992-999. DOI: 10.1089/jmf.2012.2275.
49. Ho SC, Su MS. Evaluating the anti-neuroinflammatory capacity of raw and steamed garlic as well as five organosulfur compounds. *Molecules.* 2014;19(11):17697-17714. DOI: 10.3390/molecules191117697.
50. Fasolino I, Izzo AA, Clavel T, Romano B, Haller D, Borrelli F. Orally administered allyl sulfides from garlic ameliorate murine colitis. *Mol Nutr Food Res.* 2015;59(3):434-42. DOI: 10.1002/mnfr.201400347.
51. Hall A, Troupin A, Londono-Renteria B, Colpitts TM. Garlic Organosulfur Compounds Reduce Inflammation and Oxidative Stress during Dengue Virus Infection. *Viruses.* 2017;9(7):159-169. DOI: 10.3390/v9070159.
52. You S, Nakanishi E, Kuwata H et al. Inhibitory effects and molecular mechanisms of garlic organosulfur compounds on the production of inflammatory mediators. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(11):2049-2060. DOI: 10.1002/mnfr.201200843.
53. Wen YD, Zhu YZ. The Pharmacological effects of S-propargylcysteine, a novel endogenous H₂S-producing compound. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;230:325-336. DOI: 10.1007/978-3-319-18144-8_16.
54. Mirabeau TY, Samson ES. Effect of *Allium cepa* and *Allium sativum* on some immunological cells in rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2012;9(3):374-379.
55. Yang ST. Biological Constituents of Aged Garlic Extract as Biomarker. *J Life Sci.* 2009;19(1):138-1460.
56. Percival SS. Aged Garlic Extract Modifies Human Immunity. *J Nutr.* 2016;146(2):433-436. DOI: 10.3945/jn.115.210427
57. Xu C, Mathews AE, Rodrigues C et al. Aged garlic extract supplementation modifies inflammation and immunity of adults with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr.* 2018;24:148-155. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.11.010
58. Colín-González AL, Ali SF, Túnez I, Santamaría A. On the antioxidant, neuroprotective and anti-inflammatory properties of S-allyl cysteine: An update. *Neurochem Int.* 2015;89:83-91. DOI: 10.1016/j.neuint.2015.06.011.
59. Kimura S, Tung YC, Pan MH, Su NW, Lai YJ, Cheng KC. Black garlic: A critical review of its production, bioactivity, and application. *J Food Drug Anal.* 2017;25(1):62-70. DOI: 10.1016/j.jfda.2016.11.003.
60. Lee JY, Chung N, Lee YK. Fractionated aged black garlic extracts enhance growth of Anti-My-10 hybridoma cells and

- production of IgG1 antibody. *J Korean Soc Appl Biol Chem.* 2014;57(1):61-63. DOI: 10.3839/jabc.2014.010.
61. Ryu JH, Kang D. Physicochemical Properties, Biological Activity, Health Benefits, and General Limitations of Aged Black Garlic: A Review. *Molecules.* 2017;22(6):919. DOI: 10.3390/molecules22060919.
 62. Wang X, Jiao F, Wang YS, et al. Aged black garlic extract induces inhibition of gastric cancer cell growth in vitro and in vivo. *Mol Med Rep.* 2012;5(1):66-72. DOI: 10.3892/mmr.2011.588
 63. Upadhyay R. Nutraceutical, pharmaceutical and therapeutic uses of *Allium cepa*: A review. *Int J Green Pharm.* 2016;10:46-64. DOI: 10.22377/ijgp.v10i1.612.
 64. Corzo-Martínez M, Villamiel M. An overview of bioactivity of Onion. In: Aguirre CB, et al, editores. *Onion Consumption and Health.* 1ª Ed. Nueva York: Nova Science Publishers, Inc; 2012. p. 1-48.
 65. Kuete V. *Allium cepa*. En Kuete V, editor. *Medicinal Spices and Vegetables from Africa.* 1ª Ed. Londres: Academic Press; 2017. p. 353-361.
 66. Goncharov N, Orekhov AN, Voitenko N, Ukolov A, Jenkins R, Avdonin P. Organosulfur Compounds as Nutraceuticals. In: Gupta RC, editor. *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity.* 1ª Ed. Londres: Academic Press; 2016. p. 555-568.
 67. Wang BS, Huang GJ, Lu YH, Chang LW. Anti-inflammatory effects of an aqueous extract of Welsh onion green leaves in mice. *Food Chem.* 2013;138(2-3):751-756. DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.11.106.
 68. Colina-Coca C, Rodríguez-Alcalá LM, Sánchez-Moreno C, et al. Effects of hypercholesterolemic diet enriched with onion as functional ingredient on fatty acid metabolism in Wistar rats. *Food Res Int.* 2014;64:546-552. DOI: 10.1016/j.foodres.2014.07.047.
 69. Elberry AA, Mufti S, Al-Maghrabi J et al. Immunomodulatory Effect of Red Onion (*Allium cepa* Linn) Scale Extract on Experimentally Induced Atypical Prostatic Hyperplasia in Wistar Rats. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:640746. DOI: 10.1155/2014/640746.
 70. Hyun SW, Jang M, Park SW, Kim EJ, Jung YS. Onion (*Allium cepa*) extract attenuates brain edema. *Nutrition.* 2013;29:244-249. DOI: 10.1016/j.nut.2012.02.017
 71. Vazquez-Prieto MA, Rodríguez Lanzi C, Lembo C, Galmarini CR, Miatello RM. Garlic and Onion Attenuates Vascular Inflammation and Oxidative Stress in Fructose-Fed Rats. *J Nutr Metab.* 2011:Article ID 475216. DOI: 10.1155/2011/475216.
 72. Chu CC, Wu WS, Shieh JP, Chu HL, Lee CP, Duh PD. The Anti-Inflammatory and Vasodilating Effects of Three Selected Dietary Organic Sulfur Compounds from *Allium* Species. *J Funct Biomater.* 2017;8(1):5. DOI: 10.3390/jfb8010005.
 73. Chu, HL, Wang BS, Duh PD. Effect of selected organo-sulfur compounds on melanin formation. *J Agric Food Chem.* 2009;57:7072-7077. DOI: 10.1021/jf9005824
 74. Liu Y, Che TM, Song M, et al. Dietary plant extracts improve immune responses and growth efficiency of pigs experimentally infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *J Anim Sci.* 2013;91(12):5668-79. DOI: 10.2527/jas.2013-6495.
 75. Liu Y, Song M, Che TM, Bravo D, Pettigrew JE. Anti-inflammatory effects of several plant extracts on porcine alveolar macrophages in vitro. *J. Anim. Sci.* 2013;90:2774-2783. DOI: 10.2527/jas.2011-4304.
 76. Liu Y, Song M, Che TM et al. 2013; Dietary plant extracts alleviate diarrhea and alter immune responses of weaned pigs experimentally infected with a pathogenic *Escherichia coli*. *J. Anim. Sci.* 2013;91(11):5294-5306. DOI: 10.2527/jas.2012-6194.
 77. Kim DK, Lillehoj HS, Lee SH, Lillehoj EP, Bravo D. Improved resistance to *Eimeria acervulina* infection in chickens due to dietary supplementation with garlic metabolites. *Br J Nutr.* 2013;109(1):76-88. DOI: 10.1017/S0007114512000530.
 78. Lara-Cambil A, García-Pareja P, inventors; Mousala SL, assignee. Use of extracts and compounds of *Allium*-genus plants as preservatives in the food and agri-food industries. Spanish patent PCT/ES2004/000098. 2004 Mar 3.
 79. Peinado MJ, Ruiz R, Echavarrí A, Rubio LA. Garlic derivative propyl propane thiosulfonate is effective against broiler enteropathogens in vivo. *Poult Sci.* 2012;91:2148-2157. DOI: 10.3382/ps.2012-02280.
 80. Ruiz R, Garcia MP, Lara A, Rubio LA. Garlic derivatives (PTS and PTS-O) differently affect the ecology of swine faecal microbiota in vitro. *Vet Microbiol.* 2010;144:110-117. DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.12.025.
 81. Trouerbach-Martínez A. Evolución de las propiedades funcionales de un suplemento nutricional basado en extractos de aliáceas ricos compuestos organosulfurados. Trabajo Final de Máster [master's thesis]. Barcelona: Universitat Oberta de Catalunya; 2017.
 82. Kühn T, Floegel A, Disorn S, et al. Higher plasma levels of lysophosphatidylcholine 18:0 are related to a lower risk of common cancers in a prospective metabolomics study. *BMC Medicine.* 2016;14(1):13. DOI: 10.1186/s12916-016-0552-3
 83. Baños A, Gálvez J, Guillamón E, Núñez-Lechado C, Maroto C, Cabezas ME, inventors; Investfood LLC, assignee. Nuevos métodos de aplicación de un producto para la modulación de la respuesta inmunológica en humanos. Spanish patent WO2015128516 A1. 2012 Feb 26. Spanish.
 84. Mellado-García P, Maisanaba S, Puerto M, et al. In vitro toxicological assessment of an organosulfur compound from *Allium* extract: Cytotoxicity, mutagenicity and genotoxicity

studies. *Food Chem Toxicol.* 2017;99:231-240. DOI: 10.1016/j.fct.2016.12.007.

85. Mellado-García P, Puerto M, Prieto AI, et al. Genotoxicity of a thiosulfonate compound derived from *Allium* sp. intended to be used in active food packaging: In vivo comet assay and micronucleus test. *Mutat Res Genet Toxicol Environm Mutagen.* 2016;800:1-11. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2016.03.001.