



Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia

# **Compuestos organosulfurados presentes en aliáceas y sus propiedades saludables**



**Alumna: Ana Moya Salvador**



Universidad de Sevilla. Facultad de Farmacia

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

(Máster Especialización Profesional en Farmacia. Especialidad de  
Alimentación y Salud)

### *Compuestos organosulfurados presentes en aliáceas y sus propiedades saludables*

- Alumna: Ana Moya Salvador.
- Lugar de presentación: Facultad de Farmacia.
- Área de Nutrición y Bromatología.
- Tutores: Ana Belén Cerezo López y Alberto Baños Arjona

## ÍNDICE

1.	Resumen/Abstract	4-5
2.	Introducción	5-6
3.	Objetivos	7
4.	Metodología	8
5.	Resultados y discusión	8
5.1	Género <i>Allium</i>	8-10
5.2	Compuestos organosulfurados	10-19
5.2.1	Actividad biológica de los OSC	13-14
5.2.2	Procesamiento y extracción	14-18
5.2.2.1	Procesamiento	
5.2.2.2	Extracción	
5.2.3	Biodisponibilidad , bioaccesibilidad y bioactividad	18-19
5.3	Efectos beneficiosos de los compuestos organosulfurados de <i>Allium sp.</i>	19-44
5.3.1	Alíina (S-alil cisteína sulfóxido)	20-23
5.3.2	Alicina	23-30
5.3.3	S-alil cisteína	31-32
5.3.4	Sulfuro de dialilo (DAS), disulfuro de dialilo (DADS) y trisulfuro de dialilo (DATS)	33-38
5.3.5	Propil propano tiosulfonato(PTS) y propil propano tiosulfonato (PTSO)	38-44
5.4	Inconvenientes/efectos adversos	46-48
5.5	Actualidad. Compuestos de aliáceas y SARS- CoV-2	48-49
6.	Conclusión	50
7.	Referencias bibliográficas	51-59



Ana Belén Cerezo López, Profesor del Departamento de Nutrición y Bromatología, Toxicología y Medicina Legal de la Universidad de Sevilla, y Alberto Baños Arjona, Director de Biotecnología de DOMCA S.A.U.,

INFORMA, que el presente trabajo titulado "*Compuestos organosulfurados presentes en aliáceas y sus propiedades saludables*" ha sido realizado, bajo nuestra tutorización y asesoramiento, dentro del Departamento de Nutrición y Bromatología, Toxicología y Medicina Legal durante el curso académico 2019/20, constituyendo la memoria que presenta la Lda. Ana Moya Salvador como Trabajo Fin de Máster del Máster en Especialización Profesional en Farmacia, especialidad Alimentación y Salud, y que cumple los requisitos necesarios para ser presentado como Trabajo Fin de Máster.

Y para que conste, a los efectos oportunos, se expide el presente informe en Sevilla, a 11 de septiembre de 2020.

**CEREZO  
LOPEZ ANA**  
**BELEN -**  
**48931758V**

Firmado digitalmente por  
CEREZO LOPEZ ANA  
BELEN - 48931758V  
Fecha: 2020.09.11  
18:23:17 +02'00'

Fdo.: Ana Belén Cerezo López

**Alberto  
Baños  
Arjona**

Firmado digitalmente por Alberto  
Baños Arjona  
Nombre de reconocimiento (DN):  
cn=Alberto Baños Arjona, o=DMC  
RESEARCH CENTER SL,  
ou=26233862Q,  
email=abarjona@domca.com, c=ES  
Fecha: 2020.09.12 09:10:34 +02'00'

Fdo.: Alberto Baños Arjona

Vº Bº

Firmado por GARCIA PARRILLA  
MARIA DEL CARMEN - 28588974C  
el día 11/09/2020 con un certificado  
emitido por AC FNMT Usuarios

Fdo.: M<sup>a</sup> del Carmen García Parrilla  
Director del Departamento

## 1. RESUMEN/ABSTRACT

Desde la antigüedad, vegetales pertenecientes al género *Allium*, como el ajo o la cebolla, han mostrado tener efectos beneficios para sus consumidores. Los efectos derivados de su consumo son debido a su alto contenido en fitonutrientes capaces de actuar en el organismo y ayudar a mejorar el estado de salud. En el presente trabajo se ha realizado una revisión actualizada de los efectos beneficiosos que presentan los compuestos organosulfurados (OSC) aliína, alicina, S-alil cisteína, DAS, DADS, DATS, PTS y PTSO presentes en el ajo y la cebolla. Es importante destacar que el contenido y la variedad en compuestos organosulfurados que contienen el ajo y la cebolla va a depender del procesamiento al que estos alimentos sean sometidos y el método de extracción que se emplee para la obtención de los OSC. Del mismo modo, el estudio de la biodisponibilidad de estos compuestos organosulfurados es de vital importancia en la búsqueda de las dosis necesarias para que se produzca el efecto beneficioso y no aparezcan efectos perjudiciales.

Entre las actividades biológicas de estos OSC se han descrito la antioxidante, antiinflamatoria, anticancerígeno, antimicrobiano, inmunomoduladora, cardioprotectora, mejora del metabolismo lipídico y neuroprotectora. Así mismo, se ha destacado la aplicación más reciente de la aliína como compuesto capaz de bloquear la proteína Mpro del virus Sars-CoV-2. Todas estas funciones han sido estudiadas a través de experimentos en modelos animales y en cultivos celulares y son de gran interés para la industria farmacéutica y alimentaria quienes buscan desarrollar productos y alimentos funcionales que contengan estos compuestos organosulfurados y aporten beneficios para la salud. Un ejemplo lo encontramos en el producto PROALLIUM desarrollado por la empresa DOMCA como antibacteriano aplicado en alimentación animal.

Futuras investigaciones deberían de considerar la ampliación de estudios en humanos donde queden expuestas evidencias suficientes para la elaboración de nutracéuticos y alimentos funcionales que aporten beneficios en la salud y sean preventivos para determinadas enfermedades.

### Abstract

Since ancient times, vegetables belonging to the genus *Allium*, such as garlic or onion, have been proven to have beneficial effects for consumers. These effects are due to its high content of phytonutrients which can act in the body as an aid to improve health. The present work consists of an updated review of the beneficial effects of the organosulfur compounds (OSC) alliin,

allicin, S-allyl cysteine, DAS, DADS, DATS, PTS and PTSO present in garlic and onion. It is paramount to note that the content and variety of organosulfur compounds contained in garlic and onion will depend on the processing undergone as well as the extraction method used to obtain OSC. In the same way, the study of the bioavailability of these organosulfur compounds plays a key role to estimate the necessary doses to exert beneficial effect without harmful effects.

Among the biological activities of these OSC, we can find the antioxidant, the anti-inflammatory, the anticancer, the antimicrobial, the immunomodulatory, the cardioprotective, the improvement of lipid metabolism and the neuroprotective. Likewise, the most recent application of alliin as a compound capable of blocking the Mpro protein of the Sars-CoV-2 virus has been highlighted. All these functions have been studied through experiments on animal models and cell cultures. Moreover, they are of great interest to the pharmaceutical and food industry who seek to develop functional products and foods containing these organosulfur compounds and providing health benefits. An example can be found in the PROALLIUM product developed by the DOMCA company as an antibacterial applied in animal feed.

Future research should be focused on humans volunteers to provide evidence supporting their health and preventive benefits.

## **2. INTRODUCCIÓN**

Los alimentos son una necesidad básica para mantener nuestras funciones vitales. Por ello los profesionales de la salud recomiendan una dieta equilibrada con el objetivo de disminuir el riesgo de padecer enfermedades no transmisibles como la obesidad, las enfermedades coronarias, diabetes o la hipertensión (Duhan et al., 2020). De hecho, en la sociedad actual existe un creciente interés por el consumo de productos con propiedades saludables presentes en los alimentos que gracias a su contenido en compuestos bioactivos aporten un beneficio para la salud humana. Entre este tipo de productos encontramos alimentos funcionales, nutracéuticos y suplementos alimenticio (Rodríguez-Mateos et al., 2014).

Hoy día, el uso de compuestos biológicamente activos supone un gran interés en la industria (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015) siendo la prevención de enfermedades mediante el consumo de nutracéuticos un objetivo a nivel mundial (Melino et al., 2019). Como cita el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU, un compuesto bioactivo es *“Un tipo de químico que se encuentra en pequeñas cantidades en las plantas y ciertos alimentos (como frutas, verduras, nueces, aceites y granos integrales). Los compuestos bioactivos tienen acciones en el cuerpo que pueden promover la buena salud. Se están estudiando en la prevención del cáncer,*

*enfermedades cardíacas y otras enfermedades. Los ejemplos de compuestos bioactivos incluyen licopeno, resveratrol, lignano, taninos e indoles*” (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU, 2018) y por nutracéutico se entiende “*Un alimento o suplemento dietético que se cree que proporciona beneficios para la salud*” (Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EE. UU, 2018) . Teniendo esto en consideración podemos afirmar que los alimentos contienen determinados componentes como son compuestos organosulfurados, polifenoles, carotenoides, tocoferoles, tocotrienoles, fitosteroles, péptidos bioactivos y fitoestrógenos, los cuales pueden contribuir a la prevención de enfermedades crónicas (Abuajah et al., 2015).

Desde la antigüedad, las especies del género *Allium* (ajo, cebolla, cebollino, puerro, chalote) han sido utilizadas tanto en aplicaciones culinarias como medicinales siendo los compuestos organosulfurados encontrados en ellos los que le atribuyen la mayoría de sus propiedades beneficiosas. Es por ello que la presente tendencia de la industria alimentaria y farmacéutica es emplear dichos compuestos como aditivos o suplementos (Poojary et al., 2017).

Son muchas las evidencias científicas que demuestra el beneficio que el consumo de ajo y cebolla aportan en el organismo. Varios estudios epidemiológicos han respaldado una correlación inversa entre la ingesta dietética de vegetales *Allium*, especialmente el ajo o la cebolla, y el riesgo de padecer cáncer (Viry et al., 2011). Así mismo, existen diversas investigaciones de laboratorio y experimentales que evidencian el efecto de los compuestos organosulfurados del ajo (*Allium sativum*) en la inhibición de cánceres como el de próstata, seno, colon, piel, útero, esófago, cáncer de pulmón y vejiga (Wang et al., 2010). Además, presentan efecto frente a procesos inflamatorios e inmunológicos a través del control que ejercen sobre la microbiota, mediante la modulación de las células B y T y determinados mecanismos antiinflamatorios (Guillamon, 2018), y frente a infecciones parasitarias, enfermedades del tracto gástrico, enfermedades fúngicas e infección por herpes simple (Arivoli et al., 2012). También ha sido demostrada la efectividad del ajo en la prevención de enfermedades cardiovasculares (Lii et al., 2012), como ayuda para disminuir el riesgo de desarrollar hipertensión no controlada (Ried & Fakler, 2014) y en la mejora del síndrome metabólico (Hosseini & Hosseinzadeh, 2015). En el caso de la cebolla, su consumo acompañado de dieta saludable ha mostrado ser útil en la prevención de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (Emamat et al., 2016), disminuyendo los lípidos séricos, el estrés oxidativo, la peroxidación lipídica y los niveles de glucosa en sangre (Zeng et al., 2017).

En los últimos años ha sido muy estudiada la capacidad antibacteriana de determinados compuestos obtenidos del ajo y de la cebolla. En concreto se ha demostrado la actividad

antibiótica de los compuestos PTS (propil propano tiosulfonato) y PTSO (propil propano tiosulfonato) frente bacterias Gram negativas y Gram positivas y se propone seguir la investigación para desarrollar su potencial uso en el tratamiento de infecciones humanas (Sorlozano-Puerto et al., 2018). Otro compuesto organosulfurado de interés biológico es la aliína (S-alil cisteína sulfóxido), destacado por su poder antioxidante y su capacidad cardioprotectora y neuroprotectora (Wang et al., 2016). Las actuales investigaciones en torno a este compuesto se centran en su poder de unión a la proteína Mpro del actual coronavirus, virus SARS-CoV-2, que desde 2019 ha causado una gran mortalidad (Cheng & Li, 2020).

Otros compuestos organosulfurados de interés son la alicina, destacada por su poder anticancerígeno (Wang et al., 2016); S-alil cisteína(SAC), compuesto capaz de disminuir el daño oxidativo y mejorar el déficit neurológico causado por isquemia cerebral (Ashafaq et al., 2012); y los compuestos sulfuro de dialilo(DAS), disulfuro de dialilo(DADS) y trisulfuro de dialilo(DATS), los cuales presentan propiedades frente al cáncer de colon (Lai et al., 2011) así como DADS y DAS poseen propiedades antiinflamatorios pudiendo ser empleados en la enfermedad inflamatoria intestinal (Guillamon, 2018).

### **3. OBJETIVOS**

Teniendo en cuenta lo expuesto en la introducción, las plantas del género *Allium* poseen compuestos de gran interés para la salud de sus consumidores, los objetivos de este Trabajo Fin de Máster son los siguientes:

- Exponer las características del género *Allium* centrandó la atención en las especies *A.sativum*(ajo) y *A.cepa*(cebolla)
- Describir las propiedades de los compuestos organosulfurados, su síntesis, los procesos a través de los cuales se pueden obtener y su biodisponibilidad.
- Especificar los efectos beneficiosos para la salud de los compuestos organosulfurados aliína, alicina, S-alil cisteína, DAS, DADS y DATS y PTS y PTSO
- Presentar los recientes estudios que evidencian el posible uso de estos compuestos frente el virus SARS-CoV-2.

#### **4. METODOLOGÍA**

Este Trabajo Fin de Máster se ha elaborado mediante la búsqueda, revisión y análisis bibliográfico de publicaciones y artículos científicos.

Las bases de datos en las que se ha realizado la búsqueda bibliográfica han sido Scopus y WOS si bien algunas publicaciones han sido obtenidas a través de Google Scholar. El idioma seleccionado en la búsqueda ha sido inglés y español y se han empleado combinaciones de las siguientes palabras clave: *Allium*, “organosulfur compounds”, “health”, “bioaccessibility”.

Como criterios de inclusión se ha valorado positivamente que los artículos estuviesen publicados desde 2010 hasta la actualidad y se han excluido aquellos artículos en los que los compuestos organosulfurados analizados no pertenecían al género *Allium* sp. Así mismo, de los resultados obtenidos de la búsqueda se han seleccionado con prioridad aquellas publicaciones en las que existía una relación entre los compuestos organosulfurados y la salud.

Del total de búsqueda se han obtenido 90 artículos de la base de datos Scopus y 66 de WOS de los cuales se han seleccionado, mediante la lectura de abstract, introducción y conclusiones, 128 referencias biográficas para la realización del trabajo.

#### **5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

##### **5.1 Género *Allium*.**

Las especies del género *Allium* sp (ajo, puerro, cebolla, chalote, cebollino) han sido cultivadas desde la antigüedad , siendo el ajo y la cebolla unas de las primeras plantas en domesticarse (Nicastro et al., 2015) en la parte montañosa de Asia Central y extendiéndose por Europa y Oriente medio (Poojary et al., 2017). Este género está compuesto por 600-700 especies como son la cebolla (*A. cepa*), el cebollino (*A. schoenoprasum*), el puerro (*A. porrum*) , el chalote (*A. ascalonicum*), el puerro Lily (*A. moly*), rampa (*A. tricoccum*), la cebolla floriciente gigante (*A. giganteum*) y , el más conocido y estudiado a nivel mundial, el ajo (*A. sativum*) (Block, 2010). Se conoce que la especia *Allium* es la séptima verdura mundial más producida y consumida y actualmente, existen investigaciones epidemiológicas que demuestran los efectos positivos del consumo de las plantas del género *Allium* sobre la salud, lo que ha llevado a querer determinar los compuestos químicos activos que contienen (Poojary et al., 2017).

De manera genérica las plantas del género *Allium* poseen entre otros componentes, vitaminas, minerales, aminoácidos esenciales, flavonoides, fibra, compuestos fenólicos (Guillamon, 2018), saponinas esteroideas, compuestos de azufre (Zeng et al., 2017) y compuestos organosulfurados, siendo estos últimos los principales metabolitos secundarios responsables de sus efectos biológicos (Guillamon, 2018) entre los que encontramos poder antioxidante, antifúngico, antiviral y antibacteriano, función hipolipidémica e hipoglucemiante y efecto preventivo frente el cáncer (Poojary et al., 2017). En este trabajo nos centraremos en las especies *A. sativum* (ajo) y *A. cepa* (cebolla). Ambas especies contienen compuestos organosulfurados con demostrado efecto beneficioso frente determinadas enfermedades crónicas (Zeng et al., 2017) y capaces de inducir apoptosis en células cancerígenas (De Gianni & Fimognari, 2015).

La cebolla (*Allium cepa*) es una fuente importante de fitoquímicos como compuestos organosulfurados, ácidos fenólicos y flavonoides (Zeng et al., 2017). Los compuestos organosulfurados de la cebolla de mayor interés desde el punto de vista biológico son los derivados de la propiína, el propil propano tiosulfonato (PTS) y el propil propano tiosulfonato (PTSO) (Guillamon, 2018). La cebolla contienen una gran cantidad de propiedades que acompañado de una dieta saludable podría ayudar en la mejora de la enfermedad de hígado graso no alcohólico (Nicastro et al., 2015) y tiene efecto cardioprotector (Poojary et al., 2017). Compuestos que encontramos en su composición como la S-metilcisteína y los flavonoides ayudan a disminuir los niveles de glucosa en sangre, el estrés oxidativo, los lípidos séricos y la peroxidación lipídica (Akash et al., 2014). Destaca su contenido en el flavonoide quercitina con gran cantidad de efectos beneficiosos (Guillamon, 2018). También son interesante los compuestos organosulfurados que contiene pues actúan como agentes antiplaquetarios útiles en la prevención de enfermedades cardiovasculares (Cavagnaro & Galmarini, 2012).

El ajo (*Allium sativum*) posee compuestos de azufre (organosulfurados), polifenoles, carotenoides (Zeng et al., 2017), saponinas y sapogeninas, óxidos de nitrógeno, proteínas y amidas (Martins et al., 2016). Entre los componentes funcionales que contienen azufre descritos en el ajo se incluyen aliína, alicina, ajoeno, disulfuro de dialilo, sulfuro de dialilo, trisulfuro de dialilo y S-alil cisteína (Ried & Fakler, 2014). Estos compuestos organosulfurados, que son los principales bioactivos que confieren al ajo actividad biológica, destacan por su papel en la prevención del cáncer, puesto que se ha comprobado su eficacia como inhibidores de la proliferación e inductores de la apoptosis de las células cancerígenas (Schäfer & Kaschula, 2014). Además confieren al ajo su poder antioxidante (Zeng et al., 2017) y su eficacia frente a la hipertensión, dislipemias, obesidad abdominal y trastornos de hiperglucemia (Hosseini & Hosseinzadeh, 2015). Otros efectos beneficiosos del ajo son su capacidad de reducir tanto la resistencia a la insulina como la glucosa en sangre (Melino et al., 2019) asociados a diabetes

mellitus y su papel en la prevención de la aterosclerosis y la protección cardiovascular (Zeng et al., 2017). La función cardioprotectora del ajo puede deberse a su capacidad de disminuir la presión arterial, reducir el colesterol e inhibir la acumulación de plaquetas (El-Magd et al., 2017). Así mismo, determinados estudios han demostrado el efecto antiparasitario de este alimento frente a parásitos como *Entamoeba* y *Giardia* (Foroutan-Rad et al., 2017) y su acción antibacteriana por la que es empleado para reducir la supervivencia de bacterias como *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Listeria monocytogenes* (Sharma, 2019). Dentro de los compuestos bioactivos del ajo, destacamos los compuestos volátiles DAS, DADS y DATS, los cuales presentan importante poder anticancerígeno (Trio et al., 2014). Ha sido demostrado que DATS es el compuesto organosulfurado presente en mayor proporción en el ajo (41.5%) y ha mostrado eficacia en ensayos *in vivo* en ratones e *in vitro* frente infecciones bacterianas, diabetes y enfermedades cardiovasculares (Chen et al., 2016).

En cuanto a los diferentes preparados de ajo que podemos encontrar se incluye el ajo crudo o recién cocinado, el ajo en polvo, el aceite de ajo y el extracto de ajo envejecido (AGE) (Ried & Fakler, 2014). De todos éstos, el extracto de ajo envejecido es el de mayor interés pues en el proceso de envejecimiento muchos compuestos químicos volátiles e inestables como la alicina se convierten en compuestos más estables como el S-alil cisteína (SAC) (Rojas et al., 2011).

## **5.2 Compuestos organosulfurados.**

Los compuestos organosulfurados (OSC) son metabolitos fitoquímicos formados por átomos de azufre unidos al grupo cianato en forma cíclica o no cíclica (Putnik et al., 2019). Los compuestos OSC poseen funciones como antioxidantes y antiplaquetarios, fibrinolíticos, antiinflamatorios, inmunomoduladores y antienvjecimiento. Estas funciones ponen de manifiesto su potencia en la prevención de diversas patologías como enfermedades cardiovasculares, cáncer, trastornos neurodegenerativos y diabetes (Hall et al., 2017). Además de su uso como nutracéuticos (Melino et al., 2019), los OSC son los que aportan algunas propiedades organolépticas del género *Allium* por lo que pueden ser usados con fines tecnológicos como aditivos alimentarios (Block, 2010) o como antioxidantes en sistemas alimentarios (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015).

Los compuestos organosulfurados más importantes en los vegetales *Allium* son los sulfóxidos de cisteína y las gamma-glutamilcisteínas. Hay cuatro S-alk(en)il-L-cisteína sulfóxidos (ACSOs) diferentes identificados en especies de *Allium*: (+) - S-alil-L-cisteína sulfóxido conocida como aliína (2-PCSO), (+) - S-2-metil-L-cisteína sulfóxido o metiína (MCSO), S-propil-L-cisteína sulfóxido o propiína (PCSO) y (+)-S-trans-1-propenil-L-cisteína sulfóxido o

isoaliína (TPCSO) (Fig 1) (Vazquez-Prieto & Miatello, 2010). Los ACSOs se almacenan en el citosol de las células del mesófilo mientras que la enzima alinasa se localiza en la vacuola de las células de la vaina del haz (Yoshimoto & Saito, 2019). Cuando los tejidos del *Allium sp* se rompen por procesos como la masticación o la trituración (Poojary et al., 2017), los ACSOs entran en contacto con la alinasa y se forman ácidos sulfénicos, ácido pirúvico y amoníaco (Yoshimoto & Saito, 2019). Los ácidos sulfénicos son químicamente inestables y su descomposición dará lugar a compuestos como tiosulfinatos (TS) (Poojary et al., 2017).

**major S-alk(en)ylcysteine sulfoxides**

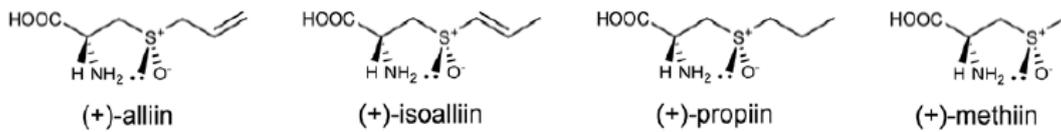


Fig 1. Precursores S-alk(en)il sulfóxidos (Vazquez-Prieto & Miatello, 2010).

En el ajo, la aliína entra en contacto con la alinasa cuando se produce la trituración, molienda o corte del bulbo del ajo dando lugar a la formación de un complejo inestable que sufre deshidratación en presencia de un cofactor fosfato de piridoxal produciendo como intermediarios ácido sulfénico, ácido pirúvico y amoníaco. Debido a la inestabilidad del ácido sulfénico, éste sufre autocondensación generando el tiosulfinato de dialilo (alicina) (Fig 2) (Trio et al., 2014).

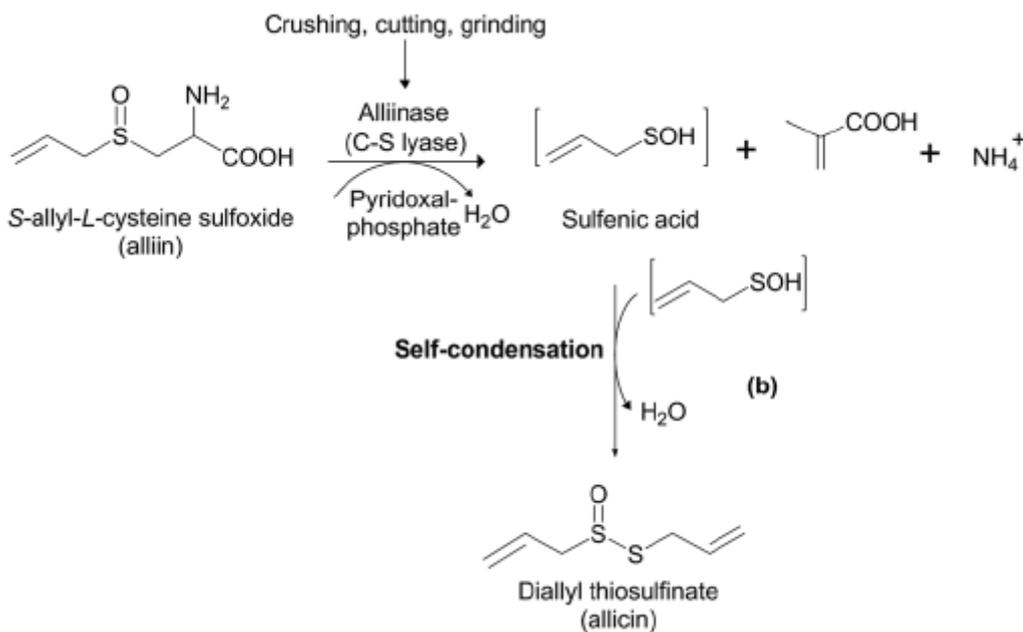


Fig 2. Formación de alicina a partir de aliína (Trio et al., 2014).

Posteriormente la alicina es sometida a transformación no enzimática dando lugar a otros compuestos organosulfurados como son el monosulfuro de dialilo (DAS), disulfuro de dialilo (DADS), trisulfuro de dialilo (DATS) (Melino et al., 2019), ditiinas y ajoenos (Trio et al., 2014).

En el caso de la cebolla, los ACSOs se degradan enzimáticamente por la enzima alinasa en ácido iminopropiónico y ácidos alquil cisteína sulfénicos. El ácido iminopropiónico sufre una hidrólisis espontánea dando lugar a la formación de amoníaco y ácido pirúvico. Los ácidos sulfénicos también se descomponen espontáneamente de forma que, los ácidos metil y propilsulfénico producen principalmente tiosulfinatos, mientras que el ácido propil-1-sulfénico forma tanto el tiosulfinato correspondiente como el óxido de tiopropanal S, el factor lacrimógeno de la cebolla (Suleria et al., 2015). El propil propano tiosulfinato (PTS) se oxida y da lugar a propil propano tiosulfonato (PTSO) y propil disulfuro. PTSO es un compuesto de gran interés en la industria alimentaria, hecho que vemos reflejado en la empresa DOMCA, quienes han elaborado el producto PROALLIUM estandarizado en PTSO el cual han estabilizado e incorporado en un soporte comercial. La actividad antimicrobiana de PTSO ha permitido su uso como ingrediente en envases activos, desde donde se libera a la superficie de los alimentos a una velocidad controlada evitando los sabores indeseables que provoca la adición directa de esos compuestos a los alimentos y sirve de conservante gracias a sus efectos antimicrobianos y antioxidantes (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015)

La aliína (S- alil cisteína sulfóxido) es considerada el principal bioactivo del ajo y se encuentra en el vegetal en estado fresco. En cambio, su forma reducida, S-alil cisteína (SAC), es el componente principal del extracto de ajo envejecido (AGE) (Rojas et al., 2011) y es un producto inodoro que resulta de la extracción prolongada de ajo fresco a temperatura ambiente y en el que también se halla S-alil-mercaptocisteína (SAMC), ambos compuestos con importante poder antioxidante (Vazquez-Prieto & Miatello, 2010). Además, AGE contiene compuestos solubles en lípidos tales como sulfuro de dialilo, sulfuro de trialilo, disulfuro de dialilo, polisulfuros de dialilo (Vazquez-Prieto & Miatello, 2010). Tras la ingestión del ajo crudo no se detecta la alicina lo que pone en evidencia que este compuesto es química y metabólicamente inestable siendo probable que, una vez ingerida, la alicina se transforme en otros compuestos organosulfurados (Schäfer & Kaschula, 2014).

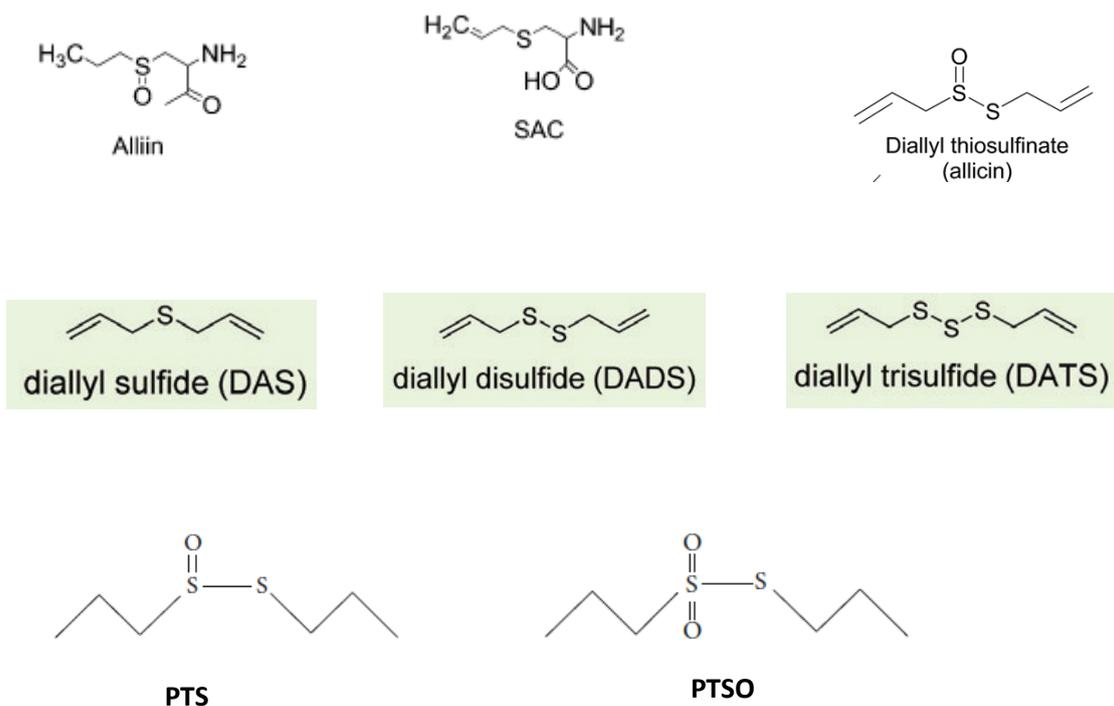


Fig 3. Compuestos organosulfurados: aliína, S-alil cisteínas(SAC) y alicina (Trio et al., 2014); DAS, DADS y DATS (Yoshimoto & Saito, 2019) y PTS y PTSO (Sorlozano-Puerto et al., 2018)

### 5.2.1 Actividad biológica de los OSC.

Entre las acciones atribuidas a los compuestos organosulfurados de *Allium* sp destacamos entre otros:

- Poder antioxidante. Son capaces de captar radicales libres y modular la actividad de diversas enzimas antioxidantes celulares (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015). Actúan aumentando las actividades de enzimas implicadas en la eliminación de radicales libres de oxígeno (ROS) como son la catalasa (CAT), superóxido dismutasa(SOD) (Trio et al., 2014) y glutatión peroxidasa (El-Magd et al., 2017).
- Capacidad de liberar sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S). El sulfuro de hidrógeno está relacionado con un correcto metabolismo de la glucosa por lo que los OSC podrían ser empleados como terapia en la diabetes mellitus (Melino et al., 2019). Ha sido demostrado el efecto antidiabético de los OSC actuando como secretagogos de insulina o sensibilizadores de insulina (Trio et al., 2014).
- Anticancerígenos. Los OSC son capaces de inducir la apoptosis por vía mitocondrial en numerosas células cancerosas (Foroutan-Rad et al., 2017). Se ha demostrado su eficacia en la inhibición del crecimiento de células cancerígenas de próstata y colon

(Viry et al., 2011). A pesar de su actividad antioxidante mediante la eliminación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Trio et al., 2014) se ha demostrado que los compuestos organosulfurados poseen actividad prooxidante en células cancerosas mediante la inducción de ROS (Schäfer & Kaschula, 2014). Así mismo existen evidencias que confirman la capacidad de los OSC de fortalecer el sistema inmunitario del huésped dentro de un microambiente tumoral mediante la estimulación de linfocitos, fagocitosis de macrófagos, infiltración de macrófagos y linfocitos en tumores o la inducción de una respuesta celular TH1 a través de la liberación de citoquinas como IL2, IL12, TNF  $\alpha$  e IFN $\gamma$  (Schäfer & Kaschula, 2014).

- Actividad antimicrobiana. Se ha evidenciado la actividad de los OSC frente a bacterias como *E. coli*, *B. anthracis*, *S. aureus* y *P.aeruginosa* y frente hongos como *F. proliferatum*, *A. brassicicola*, *M. grisea* (Putnik et al., 2019).
- Metabolismo lipídico. Los compuestos organosulfurados son los principales compuestos bioactivos con efectos hipocolesterolémicos e hipolipemiantes (Rahayu Lestari et al., 2019).
- Reductores de la presión arterial (PA). Existen evidencias científicas que afirman la reducción de la PA gracias a los compuestos organosulfurados del ajo mediante el bloqueo de la producción de angiotensina y la producción intracelular de óxido nítrico (NO) y de sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S) (Ried & Fakler, 2014).

## 5.2.2 Procesamiento y extracción.

### 5.2.2.1 Procesamiento

En función del procesamiento y almacenamiento que sufran los vegetales *Allium* sp, los compuestos organosulfurados pueden experimentar determinadas transformaciones químicas.

- Procesamiento térmico.

Ha quedado demostrado que los compuestos organosulfurados son térmicamente lábiles y sufren transformaciones no enzimáticas a causa del calor por lo que tratamientos con temperaturas elevadas como son la pasteurización, la cocción, el secado o la esterilización llevan consigo la disminución de los efectos beneficiosos de estos compuestos (Poojary et al., 2017). Como se ha mencionado con anterioridad, la enzima alinasa es la responsable de la conversión de los ACSOs en ácidos sulfínicos que luego pasarán a ser otros compuestos basados en sulfuros (Foroutan-Rad et al., 2017). La actividad óptima del enzima alinasa se produce en torno a los 35-40° (Poojary et al., 2017) y se ha demostrado que cuando es

sometida a una temperatura de 60 grados durante 105 minutos, la alinasa pierde su actividad (Wang et al., 2011). Un estudio confirmó que el calentamiento a través del horneado a 150° modificó las concentraciones de los OSC volátiles en *Allium japonés* (*Allium vistorialis* L.) observándose una disminución del metil alil disulfuro, dimetil trisulfuro, dialil disulfuro y metil alil trisulfuro y un aumento de las concentraciones de vinilditiinas (Poojary et al., 2017). Zhang et al. (2015) demostraron que el ajo almacenado a 70 u 80 grados durante 10 días tenía un menor contenido de aliína. Sin embargo, diversos estudios informan de que el procesamiento térmico a nivel doméstico y no industrial como puede ser la fritura, la cocción al vapor y el calentamiento en el microondas, aumenta el contenido en ACSOs (Kim et al., 2016).

El secado es otro proceso industrial térmico que lleva consigo la degradación de alicina y productos relacionados. Se observó que haciendo uso del secado cíclico con temperaturas entre 40-60° en lugar del secado con temperatura constante para el mismo rango de temperaturas (40-60°), se consigue un mayor porcentaje de formación de alicina (91%) (Poojary et al., 2017). Además, poniendo en práctica enfoques innovadores como el calentamiento por infrarrojos para el secado Zhou et al. (2016) han demostrado limitar la degradación de tiosulfatos a 50, 60 y 70 grados.

Por otro lado, los tratamientos térmicos disminuyen la biodisponibilidad y las propiedades de los OSC lo que pone de manifiesto la alta inestabilidad de estos compuestos (Barba & Orlien, 2017). Por ejemplo, el calentamiento de la aliína a altas temperaturas llevará a su descomposición y la formación de compuestos como la S-alil cisteínas, dióxido de azufre o ajoeno (Putnik et al., 2019). De esta forma, es importante la identificación de los tipos o parámetros de procesado de estos vegetales para evitar sus efectos perjudiciales en la biodisponibilidad de los OSC (Putnik et al., 2019). Así mismo, la destrucción térmica de las enzimas responsables de la formación de OSC es otro factor a tener en cuenta (González et al., 2010). Ciertos estudios afirman que el calentamiento a 60° durante 15 minutos conlleva la pérdida de la actividad de la alinasa en un 50% y la inhibición total de la enzima aparece a los 105 minutos a esa misma temperatura. Por tanto, la destrucción térmica de la alinasa supondrá un descenso en la formación total de alicina, es decir, disminuirá su biodisponibilidad (Putnik et al., 2019).

Los vegetales *Allium* sp pueden sufrir otros tratamientos como son la fritura, el horneado o el cocinado al vapor, los cuales producen un aumento de los ACSO. En cambio, en el caso de que el ajo se hierva suavemente, su contenido en ACSO disminuye y también se pierde la actividad de la alinasa (Kim et al., 2016). Por otro lado, el tratamiento de cocción a la cebolla durante 3-6 minutos supone la disminución de sus OSC y con ello la pérdida de su función antiplaquetaria (Putnik et al., 2019).

- Procesamiento no térmico.

Como proceso alternativo al tratamiento térmico existe la liofilización, el cual se trata de un proceso que no emplea calor y es capaz de preservar la estabilidad y la calidad de los OSC (Poojary et al., 2017). De hecho, se ha demostrado que, mientras procesos como ebullición o autoclavado producen pérdidas de compuestos organosulfurados cíclicos y acíclicos, la liofilización conserva dichos compuestos (Tocmo et al., 2014). También ha sido comprobado que la liofilización produce un mayor rendimiento en la obtención de tetrasulfuros de dialilo y dialil trisulfuro en comparación con métodos de secado al aire libre, sacado en horno y secado mediante congelación, los cuales afectan significativamente a la composición de los aceites esenciales obtenidos del bulbo del ajo seco (Dziri et al., 2014).

Por otro lado, existen evidencias que sustentan la presencia de otros compuestos como causantes de una disminución de la descomposición de ACSO o de los compuestos volátiles obtenidos (Poojary et al., 2017). Este efecto se ha observado en presencia de flavonas y captadores de radicales libres capaces de inhibir la actividad de la alinasa e inhibir la degradación térmica de los ACSOs (Li et al., 2015).

Con el objetivo de optimizar el procesamiento de alimentos y mejorar la extracción de OSC bioactivos existen nuevas tecnologías de procesamiento como son campos eléctricos pulsados, (PEF); procesamiento de alta presión, (HPP); descargas eléctricas de alto voltaje, (HVED) y ultrasonido (US) (Poojary et al., 2017). Por ejemplo, el procesamiento de alta presión (HPP) es un método innovador capaz de preservar la vida útil de los alimentos. En los estudios realizados con ésta técnica se ha comprobado que si bien la actividad alinasa disminuye a un 60% de su máximo cuando el ajo es sometido a 600MPa durante 20 minutos (Ma et al., 2011), los ACSO del ajo eran estables durante el ese tratamiento (Colina-Coca et al., 2014). Del mismo modo, si el ajo entero es sometido a una presión de 500MPa se produce una disminución de la actividad de la alinasa así como la pérdida sus efectos antioxidante, antimicrobiano y anticancerígeno del ajo (Kim et al., 2014). En el caso de las cebollas, si bien una presión de 600 MPa resultan en una inactivación de la allinasa lo que lleva consigo una disminución de la formación de piruvato, una presión de 300MPa promueve una aumento de la formación de piruvato debido a que el daño celular inducido por la presión permite la actividad allinasa sobre los ACSO (González et al., 2010).

El ajo puede ser procesado en suplementos dietéticos, aceites esenciales, macerados de aceites, polvo y extractos (Ugwu y Suru, 2016). En el proceso de formación de polvo de ajo se pierde la mitad del contenido en alicina presente en el ajo crudo (Marchese et al., 2016) pero este

contenido se podría aumentar mediante el secado lento y suave del ajo a temperaturas inferiores a 50°C (Poojary et al., 2017). Por su lado, los aceites esenciales no contienen compuestos solubles en agua ni alicina sino que poseen compuestos no polares como DADS y DATS, y en los macerados, elaborados mediante la homogeneización del ajo en acetite vegetal, podemos encontrar los compuestos organosulfurados diitinas, ajoeno y sulfuros (Putnik et al., 2019). El extracto de ajo envejecido (AGE) se obtiene a través del remojo del ajo en agua y alcohol diluido durante al menos 20 meses y contiene OSC solubles en agua y aceite como S-alil cisteína (SAC) y SAMC (Das et al., 2012).

#### 5.2.2.2 Extracción

Se conocen varios métodos tanto convencionales como no convencionales empleados como herramientas para la extracción y aislamiento de compuestos de *Allium* sp pero de manera generalizada los procedimientos convencionales son los elegidos para extraer OSC bioactivos con fines analíticos y/o para determinar su actividad biológica (Poojary et al., 2017).

- Extracción convencional. Este procedimiento es útil para la extracción de compuestos haciendo uso de disolventes polares o no polares, normalmente con agitación constante y con la posibilidad de aplicar calor externo. Los compuestos de interés se transfieren al disolvente mediante difusión o transferencia de masa (Putnik et al., 2016). Los principales OSC extraídos del ajo son la aliína y la alicina, ésta última en una concentración entre 1,7 y 4,6 mg/g (Poojary et al., 2017). Para la extracción de la aliína se hace uso de una mezcla ácida de metanol-agua (Nasim et al., 2010) mientras que para la extracción de la alicina se emplea el agua o el etanol (Wang et al., 2015). La descomposición de la alicina en los diferentes OSC va a depender del tipo de solvente. Por ejemplo, en el caso de emplear etanol como solvente, el compuesto en el que se descompone la alicina es el ajoeno (Vazquez-Prieto & Miatello, 2010). El jugo del ajo acuoso contienen en su mayoría disulfuro de dialilo (DAS) y trisulfuro de dialilo (DATS) mientras que en el extracto de aceite de ajo encontramos principalmente vinilditiinas (Schäfer & Kaschula, 2014). Entre algunos de los problemas que presenta la extracción convencional encontramos el uso de cantidades muy grandes de solventes, tiempos de extracción más largos y un menor rendimiento y pureza (Poojary et al., 2017).
- Extracción no convencional. Con el objetivo de mejorar el proceso de extracción y evitar los problemas derivados del uso de técnicas convencionales se hace uso de técnicas no convencionales que mejoran la eficacia de la extracción (Poojary et al.,

2017). Entre las ventajas que aportan estas técnicas se encuentra el empleo de un menor tiempo de extracción, el aumento del rendimiento de la misma, la intensificación de la transferencia de masa (aumento de la eficacia del paso de los compuestos de interés al disolvente), un consumo reducido de energía, una mayor calidad de los compuestos extraídos y, además, ayuda a evitar o minimizar el uso de disolventes orgánicos (Poojary et al., 2017). Una de estas técnicas no convencionales es la extracción asistida por ultrasonido (EAU) la cual emplea ondas ultrasónicas que mejoran la ruptura de estructuras gracias a la formación de microcavidades y aumenta la velocidad de la extracción (Shirsath et al., 2012). Si bien mediante este procedimiento se logran mejores rendimientos que haciendo uso de las técnicas convencionales, la aplicación de la extracción asistida por microondas (MAE) muestra mejores resultados en comparación con EAU. Otra ventaja del uso de EAU y MAE es la mejora de las interacciones entre la enzima alinasa y su sustrato aliína favoreciendo la formación de los OSC. Entre las técnicas no convencionales probadas más recientemente encontramos la extracción de sal (SOE) en la que se emplea un disolvente bifásico de etanol y sulfato de amonio (Poojary et al., 2017).

### 5.2.3 Biodisponibilidad, bioaccesibilidad y bioactividad

Es importante destacar que del total de los componentes encontrados en un alimento sólo un pequeño porcentaje de ellos están disponibles en el organismo para llevar a cabo determinados procesos fisiológicos (Hall et al., 2017). La velocidad y el grado en el que un compuesto se absorbe y se vuelve disponible para el metabolismo celular se puede definir como biodisponibilidad (Gorusupudi & Bernstein, 2016) la cual se mide a través de la porción de fitoquímico o nutriente que se digiere, absorbe, metaboliza y llega a la circulación sistémica (Santos et al., 2019). Por tanto, existe un gran interés en el estudio de la biodisponibilidad de los compuestos bioactivos de los alimentos para lo cual hay que tener en cuenta los mecanismos de absorción, metabolismo y transporte gastrointestinal a los diferentes tejidos diana del cuerpo (Hall et al., 2017). La biodisponibilidad está influenciada por la liberación de los componentes de la matriz alimentaria, fenómeno conocido por bioaccesibilidad (Cardoso et al., 2015), la cual se determina frecuentemente simulando la digestión gástrica y del intestino delgado (Courraud et al., 2013). Una vez que mediante el proceso de digestión los alimentos se convierten en compuestos disponibles en la circulación sistémica son transportados y alcanzan el tejido específico, es interesante estudiar la bioactividad de dichos compuestos, es decir, la respuesta fisiológica del organismo a la exposición a dichos compuestos (Santos et al., 2019). Debido a la diversa estructura de los OSC y a su alta inestabilidad química es complicado establecer una

relación entre su estructura y su bioactividad (Tocmo et al., 2015). Por ejemplo, la enzima alinasa es desactivada por los líquidos del estómago. Por su parte, la alicina se descompone en las células intestinales dando lugar a los OSC DAS, DADS y DATS (Phadatare et al., 2014).

El porcentaje de biodisponibilidad de los OSC es bastante elevado, encontrando en animales tratados con extracto acuoso de ajo hasta niveles de 103% en plasma sanguíneo de ratones, 98% en hígado de ratas y 87% en riñones de perros (Putnik et al., 2019). Actualmente, no se han realizado estudios específicos de cada uno de los compuestos organosulfurados comprendidos en el género *Allium* aunque entre ellos la alicina ha sido la más estudiada. Se conoce como “biodisponibilidad de alicina” a la suma de tres procesos: formación enzimática de tiosulfonato de alilo (principalmente alicina) a partir de aliína, seguida de su absorción y por último su metabolismo a un compuesto cuantificable como es el sulfuro de alil metilo (AMS). AMS es detectado en el aliento humano tras el consumo de ajo crudo y se ha demostrado que el área bajo la curva de concentración (AUC) del AMS en el aliento de 32 horas es linealmente proporcional a la cantidad de alicina consumida. Además, los compuestos dialilo y trisulfuro de dialilo también se metabolizan principalmente a AMS. Teniendo en cuenta la relación entre el AUC y la cantidad de alicina consumida, Lawson & Hunsaker demostraron que el consumo de 1,4 gramos de un homogenizado elaborado con 0,88 gramos de ajo crudo muestra una biodisponibilidad de la alicina de un 100% (Lawson & Hunsaker, 2018). Por otro lado, en un estudio de la concentración de OSC en animales, el suministro de extractos acuoso de ajo reflejó que 1g de ajo ingerido biosintetizará aproximadamente 2.5mg de alicina, 60µg de SAC, 1000µg de DATS y 570µg de DADS (Gao et al., 2013).

En el caso de los humanos, la alicina y los OSC derivados de ella se hacen biodisponibles en la masticación y la mayoría pasan por el estómago, intestino y torrente sanguíneo hasta llegar a los órganos diana. Hay un porcentaje de esos OSC que en lugar de llegar al tejido diana donde ejercer su función, es eliminado por la orina, las heces y el aliento (Putnik et al., 2019). Cabe destacar que al analizar la cantidad de alicina pura en el torrente sanguíneo, heces y orina, ésta no se encontraba presente, hecho que puede atribuirse a su incapacidad de atravesar la membrana del tracto gastrointestinal, a su conversión en otros OSC, y a las reacciones oxidativas entre la alicina y los eritrocitos o por su reactividad con ácidos grasos y proteínas de la membrana plasmática (Marchese et al., 2016).

Incluso con el factor limitante de la biodisponibilidad, el consumo regular y normal de *Allium* sp es suficiente para obtener sus efectos beneficiosos como es la reducción del desarrollo de determinados cánceres (Khodadadi et al., 2020).

### **5.3 Efectos beneficiosos de los compuestos organosulfurados de *Allium* sp.**

Dentro de los compuestos organosulfurados la alicina es el tiosulfonato más abundante en el ajo fresco y posee diferentes propiedades biológicas, de ahí el interés en su estudio. Dado que la aliína (S-alil cisteína sulfóxido) a través de la acción de la alinasa es la precursora de la alicina, es un compuesto objeto de estudio (Salehi et al., 2019). Además, la forma reducida de la aliína, S-alil cisteína (SAC), es un compuesto organosulfurado soluble en agua presente en el extracto de ajo envejecido (AGE) y posee efecto antioxidante y capacidad de neutralizar especies electrofílicas (Rana et al., 2011). Otros compuestos del género *Allium* de interés biológico son el sulfuro de dialilo (DAS), disulfuro de dialilo (DADS) y trisulfuro de dialilo (DATS) derivados de la descomposición de la alicina (Gao et al., 2013) los cuales son compuestos orgánicos de azufre solubles en aceite (Wen et al., 2012). Por último, se destaca el interés que están teniendo actualmente los compuestos organosulfurados propil propano tiosulfonato (PTS) y propil propano tiosulfonato (PTSO) en la industria agroalimentaria como ingredientes para piensos suponiendo una alternativa a los antibióticos promotores del crecimiento e inmunomoduladores en nutrición animal (Guillamon, 2018) y como conservadores alimenticios gracias a sus propiedades antimicrobiana y antioxidante (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015).

#### **5.3.1 Aliína(S-alil cisteína sulfóxido)**

La aliína fue identificada por primera vez por Stoll y Seebeck en 1947 (Quintero-Fabián et al., 2013) y se puede encontrar en gran cantidad en los bulbos de ajo intactos (Sharma, 2019).

Entre los efectos beneficiosos que aporta se encuentra:

- Antiinflamatorio

La aliína ha demostrado disminuir la respuesta inflamatoria ocasionada por la exposición de adipocitos 3T3-L1 a lipopolisacárido (LPS). Cuando los adipocitos 3T3-L1 son estimulados por LPS se activa la vía del receptor Toll-Like-4 (TLR-4) con la que se inicia la producción y secreción de moléculas proinflamatorias como son interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF  $\alpha$ ), receptor Toll-Like-2(TLR-2) (Quintero-Fabián et al., 2013). En este estudio los adipocitos 3T3-L1 fueron expuestos a 100ng/ml de LPS durante una hora y algunos de ellos fueron tratados con aliína. Por un lado, en aquellos en los que sólo fueron estimulados por LPS se observó un aumento de los niveles de IL-6, de la proteína quimiostática monocítica 1 (MCP-1) y del factor de crecimiento temprano del receptor-1 (Erg-1). Por otro lado, en aquellos en los que además de la inducción por LPS se les realizó un pretratamiento con aliína, los niveles de ARMm para IL-6 disminuyeron (Fig 3A) así como también se apreció un descenso en los

niveles de ARNm de MCP-1(Fig 3B) y de la cantidad de ARNm del factor Egr-1(Fig 3C). Además, se comprobó que el estímulo del LPS aumentaba la fosforilación de la proteína ERK1/2 y el tratamiento con aliína consiguió disminuir dicha fosforilación (Quintero-Fabián et al., 2013). Estos resultados concuerdan con los hallazgos de Shi et al. (2017) quienes al evaluar el poder de la aliína en modelos murinos con enfermedad inflamatoria intestinal probaron ésta inducía una disminución de la expresión de citoquinas proinflamatorias como son IL-6 y TNF $\alpha$ . EL efecto antiinflamatorio de la aliína también ha sido evidenciado por Sánchez-sánchez et al. (2020), los cuales suministraron 15mg/kg de aliína durante 6 semanas a ratones obesos y observaron una disminución de los marcadores de metainflamación.

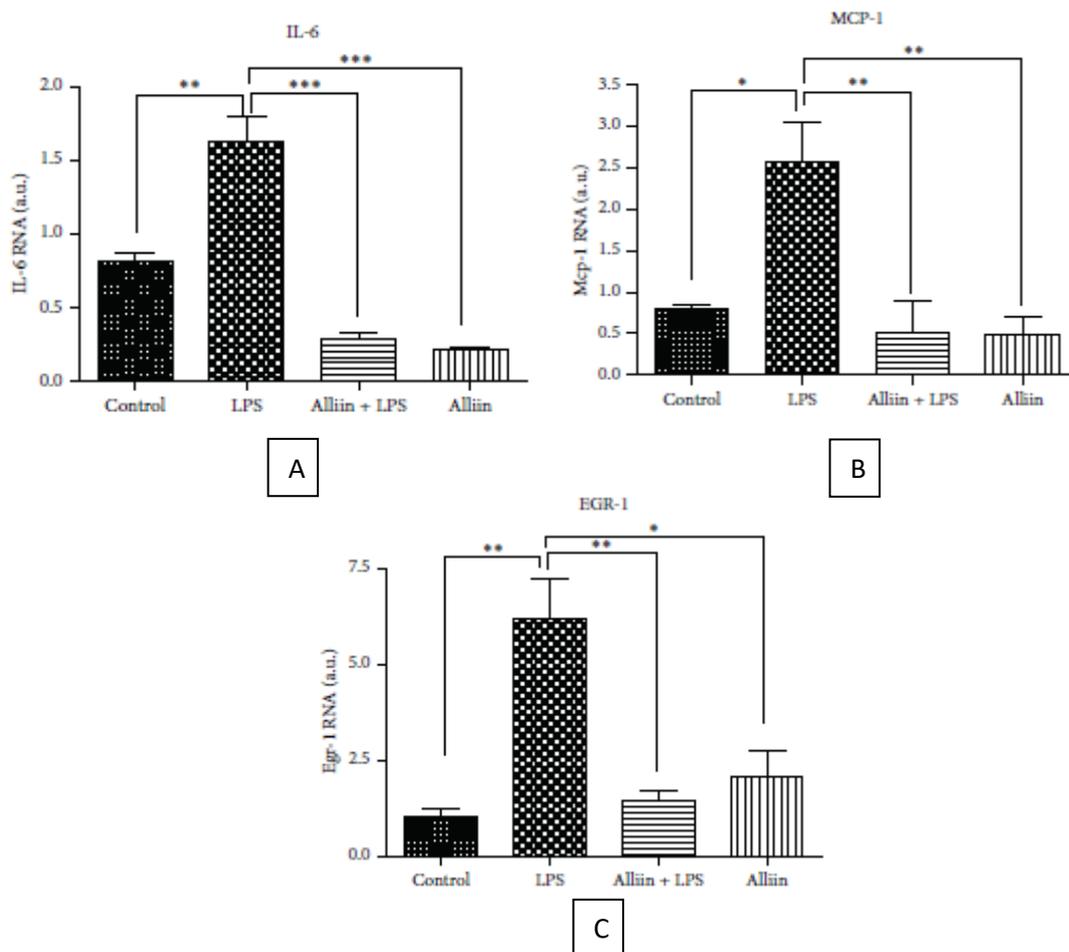


Fig 3. a) Niveles de IL-6 ; b) niveles de Mcp-1 RNA; c)niveles de Erg-1 RNA (Quintero-Fabián et al., 2013)

- Anticancerígeno

Si bien es cierto que no se han realizado muchos estudios sobre esta función de la aliína, Quintero-Fabián et al. (2013) detectaron un descenso en la expresión de 15 genes relacionados con el cáncer en los adipocitos 3T3-L1 estimulados por LPS y tratados con aliína. Dichos genes son Hoxb13, Hmg20b, Cxcl16, Uimc1, Elf1, Foxp1, Ptgdr, Psmd8, Peg3, Myo15, Lig1, Ptbp2, Kif2c, Grhpr y Fah. En contraposición con este posible efecto anticancerígeno, Rosas-González et al. (2020) concluyeron que la aliína aplicada a dosis entre 10 a 1000 µg durante 48 horas sobre células cancerígenas de mama, no tenía efectos proapoptóticos.

- Función en el metabolismo lipídico

Recientemente se ha demostrado que el suministro a través de sonda oral de 15mg/kg de aliína durante 3,5 semanas en ratones obesos, disminuye la expresión de citoquinas proinflamatorias generadas por la obesidad además de disminuir los niveles de glucosa y reducir el tamaño de los adipocitos en comparación con el grupo control obeso (Fig 4A y B) (Sánchez-sánchez et al., 2020) lo que implica una reducción del estrés del tejido y una mejora metabólica (Colitti & Grasso, 2014). El efecto de la aliína en el tamaño de los adipocitos puede indicar que la aliína está implicada en el metabolismo de los lípidos al modificar su almacenamiento (Yu & Li, 2017), al afectar la incorporación de acetato en los ácidos grasos o al inhibir la síntesis de lípidos (Sánchez-sánchez et al., 2020). Otro efecto resultante del tratamiento con aliína de ratones con una dieta alta en grasas es la disminución de la expresión génica y de los niveles secretados de leptina y resistina en comparación con el grupo control (Sánchez-sánchez et al., 2020). Estas adipocitocinas aumentan en una dieta alta en grasas y están estrechamente relacionadas con el estrés del tejido adiposo (Yadav et al., 2013). En relación con la leptina, la aliína consigue mejorar la saciedad y disminuir el estrés metabólico de los adipocitos mejorando así el metabolismo lipídico (Zhao et al., 2019). Con respecto a la resistina se propuso que existía una competición entre esta proteínas y la aliína por el receptor TLR4 de tal forma que, en el caso de que sea la aliína la que se una al receptor, se produce un bloqueo de la señalización derivando en una disminución de la secreción de citocinas inflamatorias como por ejemplo el IL6 (Fig 5) (Sánchez-sánchez et al., 2020). Si bien el mecanismo de acción de la aliína no es conocido al 100%, existen evidencias que sostienen su participación en la activación de PPARγ en el tejido adiposo (Colitti & Grasso, 2014). Otro estudios sugieren que la aliína es también capaz de inhibir las enzima ácido graso sintasa (FAS) implicada en la síntesis de lípidos (Rahayu Lestari et al., 2019)

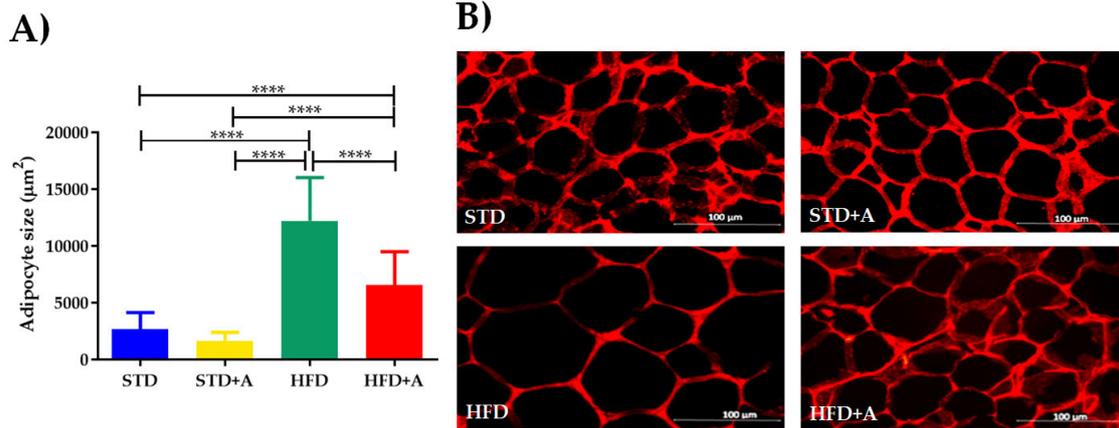


Fig 4. Disminución del tamaño de los adipocitos en ratones obesos tras el tratamiento con aliina (Sánchez-sánchez et al., 2020)

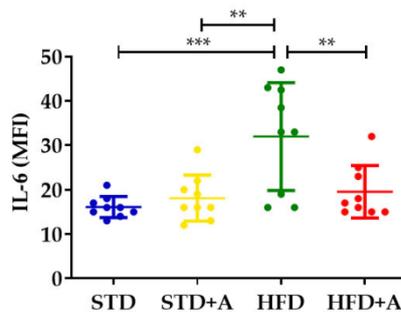


Fig 5. Disminución de los niveles de IL-6 en ratones obesos tras el tratamiento con aliina (Sánchez-sánchez et al., 2020)

- Antidiabético.

Son pocas las investigaciones sobre el efecto antidiabético de la aliina pero autores como Trio et al. (2014) demostraron la capacidad de este compuesto de aumentar la secreción de insulina por las células B pancreáticas de ratas normales y de reducir el nivel de azúcar en sangre en ayunas de personas con diabetes mellitus tipo II de una manera dosis dependiente. Por otro lado Sánchez-sánchez et al., (2020) se plantearon qué efecto tendría la aliina sobre ratas alimentadas con una dieta alta en grasas y, en los resultados, la aliina consiguió aumentar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa. Estos hechos ponen en evidencia que la aliina está implicada en el metabolismo de la glucosa y puede regular sus niveles (Sánchez-sánchez et al., 2020).

### 5.3.2 Alicina

El corte y la trituración de los dientes de ajo inducen la liberación de la enzima vacuolar allinasa (alliin liasa EC. 4.4.1.4), que transforma la aliína en alicina (Melino et al., 2011). La alicina es el compuesto que imparte un aroma picante distintivo al ajo (Sharma, 2019) y se considera un tiosulfonato muy reactivo responsable de las funciones biológicas del ajo (Foroutan-Rad et al., 2017)

Funciones biológicas:

- Antioxidante

Los principales mecanismos de la alicina a nivel celular incluyen los efectos antioxidantes sobre la oxidación de los tioles proteicos y la interacción con el sistema de glutatión. En el momento en el que la alicina entra en la célula, interactúa con el glutatión reducido y forma S-alil-mercaptop glutatión (GSSA), compuesto con efectos antioxidantes a largo plazo (Mocayar Marón et al., 2020).

Wang & Ren, (2016) demostraron que el tratamiento de ratones con lesión traumática de la médula espinal con concentraciones crecientes de alicina (1,5- 10mg/kg) reduce los niveles de ROS (Fig 6A), los cuales aparecen como consecuencia de la lesión de la médula espinal, y mejora los niveles de NADH (Fig 6B), el cual ayuda a la eliminación de radicales libres de oxígeno, activa sistemas multienzimáticos y mejorar la síntesis y el metabolismo de proteínas, ácidos nucleicos y polisacáridos. Además, la alicina consigue reducir el desequilibrio redox y aumentar la transcripción de genes citoprotectores a través de la modulación positiva de la vía reguladora KEAP1-NRF2 (Mocayar Marón et al., 2020). La inducción de la proteína NRF2 por la alicina está involucrada en otras de sus acciones como la neuroprotectora y según cita el Instituto Nacional del Cáncer se trata de *“Proteína que controla el modo en que se expresan ciertos genes. Estos genes ayudan a proteger la célula del daño que causan los radicales libres (moléculas inestables elaboradas durante el metabolismo normal). Los radicales libres podrían tener que ver con el cáncer, las enfermedades cardíacas, los accidentes cerebrovasculares y otras enfermedades relacionadas con el envejecimiento. También se llama factor nuclear (derivado de eritroide 2) similar al 2 y NFE2L2”* (Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute)

Otros efectos antioxidantes de la alicina son la interacción con proteínas que contienen tiol, la eliminación de radicales hidroxilo y la inhibición de la producción de superóxido y NO (Martins et al., 2016).

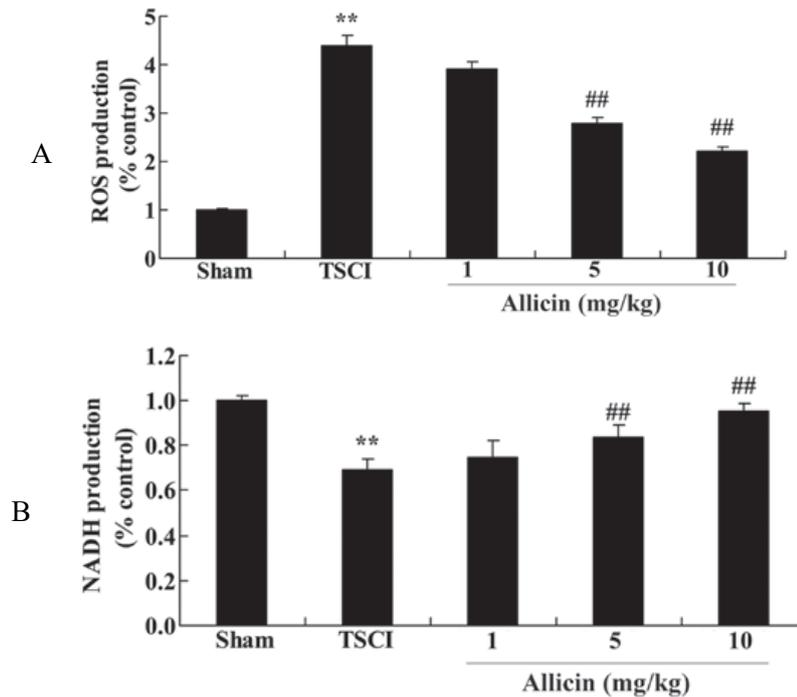


Fig 6 A y B. A) Disminución de los niveles de ROS en traumatismo de médula espinal tras tratamiento con alicina. B) Aumento de los niveles de NADH en traumatismo de médula espinal tras tratamiento con alicina (Wang & Ren, 2016)

- Neuroprotector

Debido a la alta demanda metabólica de las neuronas, la función mitocondrial es esencial para su supervivencia (Gao et al., 2017) por lo que una disfunción a nivel mitocondrial puede ocasionar una afección neuroinflamatoria (Mocayar Marón et al., 2020). Así mismo, Li et al. (2012) han demostrado que durante el proceso de envejecimiento normal se produce una pérdida de las habilidades cognitivas acompañada de una disminución de la expresión de NRF2. La alicina es capaz de activar la expresión de esta proteína (Li et al., 2012) así como de restaurar la fisiología mitocondrial mediante el aumento de la expresión de HSP70 (Mocayar Marón et al., 2020) con lo que puede ayudar a la prevención los déficit cognitivos asociados al envejecimiento como por ejemplo el Alzheimer (Li et al., 2010). Li et al. (2012) demostraron que el tratamiento con 180mg/kg/día de alicina durante ocho semanas a ratones con deterioro cognitivo redujo el daño oxidativo del hipocampo mediante el aumento de las actividades glutatión peroxidasa (GPX) y de los niveles de glutatión (Fig 7A y B). Del mismo modo Liu et al. (2015) demostraron que el tratamiento de cultivos celulares de neuronas dañadas con 50  $\mu$ l de alicina las protegía del estrés oxidativo a través de la regulación de la vía HSP70 mediante la disminución de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), aumento de la actividad de enzimas antioxidantes y reducción de la peroxidación lipídica. Otros estudios sugieren que la

alicina tiene un papel positivo sobre la cognición a través de la inhibición de las enzimas acetilcolinesterasa y bitirilcolinesterasa, enzimas degradativas de la acetilcolina (Kumar, 2015).

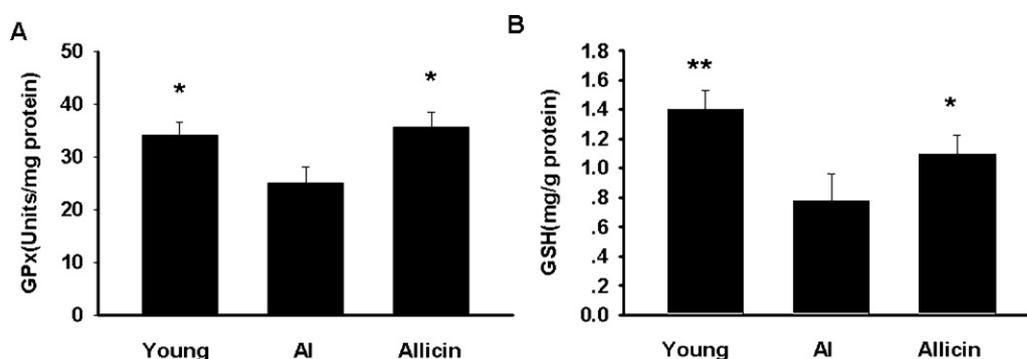


Fig 7 A y B. A) Aumento de la actividad de GPx en ratones tratados con alicina en comparación con el grupo con Alzheimer(AI). B) Aumento de los niveles de GSH en ratones tratados con alicina en comparación con el grupo con Alzheimer. (Li et al., 2012)

Otras acciones confirmadas de la alicina en el sistema cognitivo han sido la mejora del aprendizaje y los déficits de memoria (Cai et al., 2019); disminuir el nivel de sustancias reactivas como tiobarbitúricos (TBARS) y mieloperoxidasa (MPO) y aumentar las actividades superóxido dismutasa(SOD), la glutatión S-transferasa(GST) y el glutatión (GSH) (Mocayar Marón et al., 2020); actuar como agente antiapoptótico, mitoprotector y antioxidante en la estría vascular, las células ciliadas y las neuronas del ganglio espiral (Wu et al., 2017) y mejorar comportamientos depresivos al disminuir el acúmulo de hierro por estrés oxidativo, la neuroinflamación y la apoptosis neuronal (Gao et al., 2018).

- Cardioprotector

Las propiedades beneficiosas demostradas de la alicina en el sistema cardiovascular son, entre otras, antihipertrófico, antirrítmicos, antiaterogénico, antiisquémico, antihipertensivo, hipolipemiente, anticoagulante /antiagregante (Mocayar Marón et al., 2020). García-Trejo et al. (2016) demostraron que la alicina aplicada a una dosis de 40mg/kg/día durante seis semanas en modelos de rata de enfermedad renal crónica (ERC) posee efectos antihipertensivos (Fig 8), nefroprotectores, cardioprotectores al mejorar la presión de perfusión coronaria (Fig 9) y antioxidantes que contribuyen a mejorar la hipertensión y la función cardíaca. Se ha propuesto que un posible mecanismo de acción de la alicina es la disminución de la expresión del receptor de angiotensina tipo 1(AT1R), el cual se encuentra aumentado en la enfermedad renal crónica y

se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (Mocayar Marón et al., 2020).

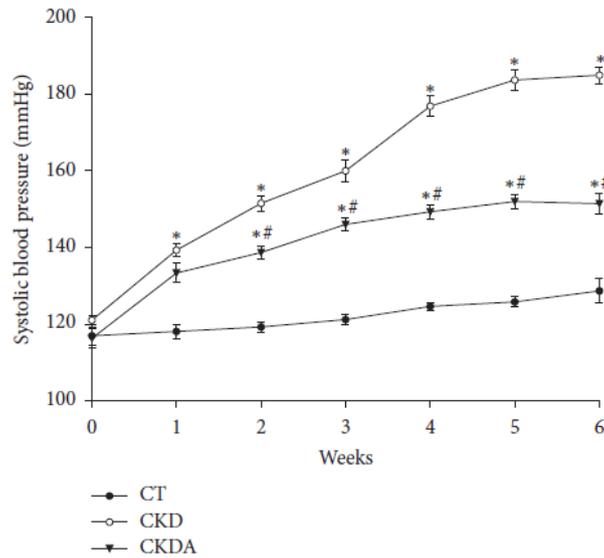


Fig 8. Presión sanguínea sistólica en grupo control (CT); ratas con enfermedad renal crónica (CKD) y ratas con enfermedad renal crónica tratadas con alicina (CKDA) (García-Trejo et al., 2016)

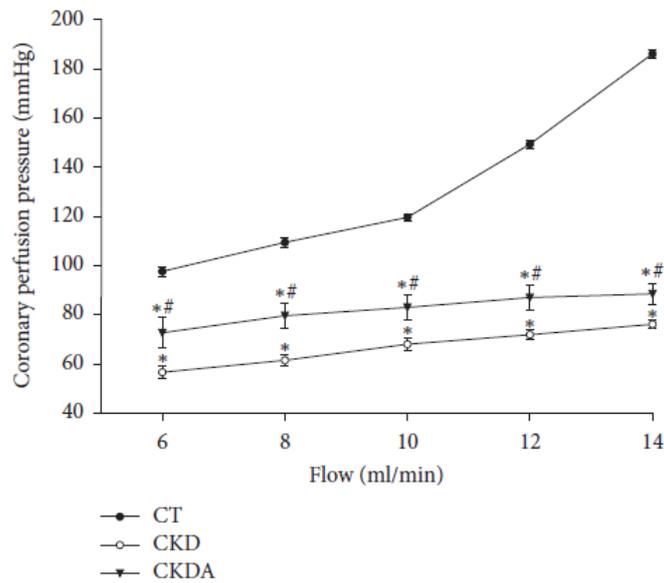


Fig 9. Presión de perfusión coronaria. Grupo control (CT); ratas con enfermedad renal crónica (CKD) y ratas con enfermedad renal crónica tratadas con alicina (CKDA) (García-Trejo et al., 2016)

Coincidiendo con el efecto cardioprotector mencionado anteriormente, Elkayam et al. (2013) demostraron que el tratamiento con alicina reduce la presión arterial sistémica en ratas con hipertensión espontánea y protege contra la disfunción del endotelio coronario y la hipertrofia del corazón de ratas hipertensas. Otros efectos cardioprotectores derivados del consumo de alicina son: inhibición de la agregación plaquetaria, reducción de la presión arterial, mejora de la vasodilatación, supresión de la biosíntesis de colesterol e inducción del sistema NRF2/Keap1 (Martins et al., 2016).

- Antibacteriano, antiparasitario y antifúngico

La alicina es un compuesto con potente poder antimicrobiano siendo capaz de inhibir a concentraciones de 3-20 µg/ml bacterias Gran positivas y Gran negativas, hongos protozoos y algunos virus (Lanzotti et al., 2014). Diversas evidencias científicas confirman el efecto antiparasitario de la alicina frente a Esquistosoma, Plasmodium, Babesia, Theileria, Trypanosoma, Leishmania y Entamoeba (Foroutan-Rad et al., 2017) así como sus efectos antifúngicos contra Epidermophyton spp, Trichophyton spp, Cryptococcus spp y Candida spp (Lanzotti et al., 2014).

En cuanto a la actividad antimicrobiana de la alicina parece derivar de su reacción con grupos SH de determinadas enzimas bacterianas como la tiorredoxina reductasa, la alcohol deshidrogenasa o la cisteína proteinasa (Foroutan-Rad et al., 2017). Esto conlleva a la alteración de procesos fisiológicos de las bacterias como son la formación de ARN y lípidos (Sharma, 2019) que debilitan el mecanismo inmune bacteriano y aceleran el proceso de apoptosis (Salehi et al., 2019).

Otros efectos antimicrobianos derivados del consumo de alicina son la inhibición de la acetil-CoA sintetasa, inhibición de la germinación de esporas y crecimiento de hifa e inducción de la oxidación de glutatión lo que conlleva un cambio en el potencial redox celular (Martins et al., 2016).

- Anticancerígeno

Los efectos antiproliferativos y proapoptóticos de la alicina sobre células cancerosas están bien establecidos (Borlinghaus et al., 2014). La alicina ejerce su poder anticancerígeno a través de diversos mecanismos entre los que encontramos el bloqueo de formación de nitrosaminas, la inhibición de la proliferación de células cancerosas, la inducción de la liberación de citocromo C de las mitocondrias y la apoptosis por la vía de las caspasas de células cancerosas, la fosforilación de determinadas quinasas y la inhibición de la GSH (Martins et al., 2016).

Bat-Chen et al. (2010) demostraron mediante un ensayo *in vitro* que la alicina ejerce un efecto citostático dependiente del tiempo y de la dosis sobre líneas celulares de cáncer de colon a concentraciones entre 6,2 y 310  $\mu\text{M}$ . En concreto, el tratamiento con alicina resultó en una mayor concentración de ADN hipodiploide, niveles aumentado de Bax y disminuidos de Bcl-2 y una mayor liberación de citocromo C al citosol, eventos característicos del fenómeno de muerte celular apoptótica.

Apoiando el efecto anticancerígeno de la alicina, Rosas-González et al. (2020) demostraron que concentraciones crecientes de alicina desde 1-20  $\mu\text{M}$  conseguían promover la apoptosis de células de cáncer de mama en 24 horas (Fig 10). Además, la alicina inhibe el desarrollo y la metástasis en cáncer colorrectal (Wang et al., 2016), suprime el crecimiento de células de cáncer de páncreas e inhibe la proliferación e induce la apoptosis de células de carcinoma gástrico humano (Zeng et al., 2017).

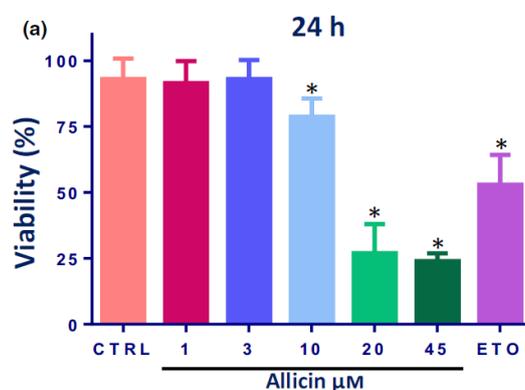


Fig 10. Alicina disminuye la viabilidad celular en las células de cáncer de mama luminal MCF-7. CTRL (grupo de control sin tratamiento). ETO (Etopósido): control positivo para la reducción de la viabilidad (Rosas-González et al., 2020).

- Antiinflamatorio

Uno de los estudios en los que queda evidenciado el efecto antiinflamatorio de la alicina es el llevado a cabo por Dai et al. (2020), quienes realizaron experimentos *in vitro* sobre células infectadas con *Aspergillus* para estudiar cómo mejorar la enfermedad aspergilosis pulmonar invasiva (IPA) y descubrieron que la alicina, además de inhibir el crecimiento de esporas de *Aspergillus*, inhibía la expresión de los factores inflamatorios NLRP3, caspasa1 e IL-1 $\beta$ . Li et al. (2020), también han podido comprobar el poder antiinflamatorio de la alicina en la macroangiopatía diabética. Suministraron 30mg/kg/día de alicina durante 8 semanas a ratones con diabetes mellitus y obtuvieron como resultado un descenso en la expresión de mediadores inflamatorios como son la citoquina TNF $\alpha$ , la quimiocina MCP-1, moléculas de adhesión

celular (VCAM-1) e iNOS (Fig 11) y el aumento del factor antiinflamatorio NRF2 y la disminución de NF- $\kappa$ B, factor que se ve aumentado en hiperglucemia (Fig 12) (Li et al., 2020).

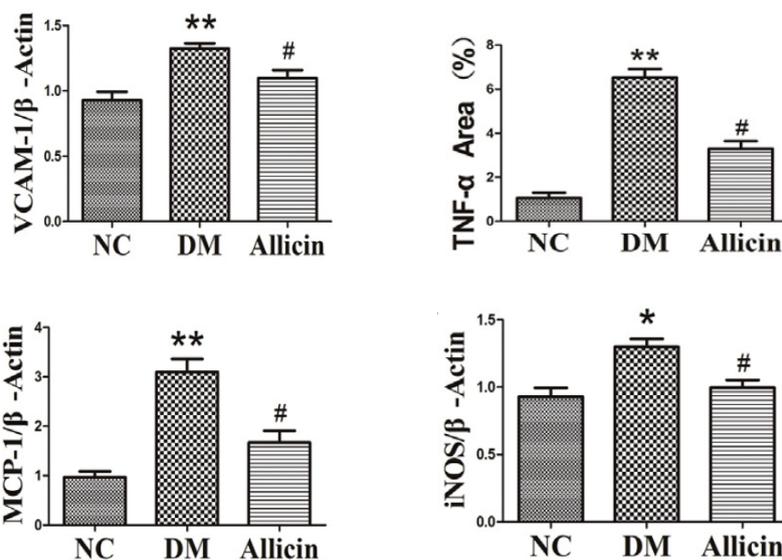


Fig 11. Atenuación de la respuesta inflamatoria originada en Diabetes Mellitus por acción de la alicina. NC=control normal, DM= diabetes mellitus (Li et al., 2020)

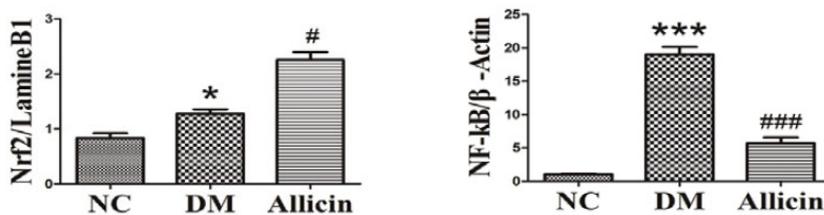


Fig 12. Aumento de la actividad de Nrf2 y disminución de la expresión de NF- $\kappa$ B tras el tratamiento con alicina. NC=control normal, DM= diabetes mellitus (Li et al., 2020).

Recientemente se ha confirmado la actividad antiinflamatoria de la alicina mediante la inhibición de la síntesis de citoquinas proinflamatorias dependientes de TNF $\alpha$ , la supresión de la liberación de especies reactivas de nitrógeno y la inhibición la actividad fosfatasa e inhibición de la migración transendotelial de neutrófilos (Martins et al., 2016)

- Inmunomodulador

Determinados experimentos sostienen la capacidad de la alicina como inmunomodulador al mediar efectos de fortalecimiento de las actividades de células inmunes (Martins et al., 2016), e inhibir la apoptosis de macrófagos posibilitando su acción como células inmune frente tumores (Daneshmandi et al., 2011). Además Li et al. (2020) demostraron la capacidad de la alicina,

aplicada a una dosis de 30mg/kg/día durante 8 semanas, de inhibir la secreción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias en ratones con diabetes mellitus (Li et al., 2020).

### 5.3.3 S-alil cisteína

La S-alil cisteína (SAC) es el compuesto organosulfurado más abundante en el extracto de ajo envejecido (Rojas et al., 2011). Se trata de un compuesto altamente tolerable que no presenta interacciones dañinas cuando se consume concomitantemente con medicamentos anticoagulantes (Ried & Fakler, 2014). Se conocen muchos efectos beneficiosos de SAC como son su acción anticancerígena, acción reductora del colesterol (Rojas et al., 2011) o sus propiedades antioxidantes a través de la neutralización de exceso de especies electrofílica mediante la donación de un electrón de su grupo tiol (Colin-Gonzalez et al., 2012).

El efecto más destacado de este compuesto organosulfurado es el de neuroprotector. Ray et al. (2011) demostraron que la suplementación dietética con 20mg/kg de SAC preserva los niveles de proteínas presinápticas y protege las células neuronales de ratones con afectación neurológica inducida por ROS. Además, se han realizado estudios de los efectos de la SAC en modelos animales de enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer o accidente cerebrovascular y los resultados obtenidos confirman que el tratamiento con SAC mejora los déficit neurológicos, actúan frente las cargas oxidativas, disminuye la pérdida neuronal y reduce la lesión isquémica (Ashafaq et al., 2012). Tsai et al. (2011), demostraron que en un modelo experimental en el que se empleó D-galactosa para inducir condiciones patológicas similares a las del Alzheimer, la adición de 1 gramo de SAC en un litro de agua potable disminuye la acumulación de proteína  $\beta$ -amiloide, reduce los ROS y aumenta la actividad de enzimas antioxidantes. Por otro lado, Tobon-Velasco et al. (2012), han demostrado que en un modelo animal en el que se le indujo la enfermedad de Parkinson a través de una neurotoxina, el tratamiento con SAC conservó el estado redox celular y evitó la depleción de los niveles de dopamina estriatal y devolvió parcialmente las habilidades motoras en las ratas expuestas a toxinas. Además, se ha confirmado que en el cerebro isquémico de ratas, la SAC reduce la formación de edema mediante la inhibición de la peroxidación lipídica y produce efectos neuroprotectores frente el daño oxidativo causado por el péptido  $\beta$ -amiloide y sobre el déficit de aprendizaje (Ashafaq et al., 2012).

Uno de los estudios que verifica el efecto neuroprotector de la S-alil cisteína ha sido realizado por Ashafaq et al. (2012) en ratas en las que se les indujo una oclusión de la arteria cerebral media (MCAO) lo cual les produjo una función neurológica deficiente. Se comparó el tratamiento con SAC, a una dosis de 100mg/kg, de las ratas con MCAO (MCAO+SAC) frente a las no tratadas y se obtuvo como resultados que este compuesto organosulfurado recuperó la

coordinación motora disminuida a causa de la oclusión de la arteria cerebral (Fig 13). Así mismo, se encontraron mayores niveles de actividad de enzimas antioxidantes, GPx (glutación peroxidasa), GR (glutación reductasa), SOD (superóxido dismutasa) y catalasa en el hipocampo y en la corteza frontal de ratas MCAO+SAC en comparación con ratas MCAO sin tratar (Ashafaq et al., 2012).

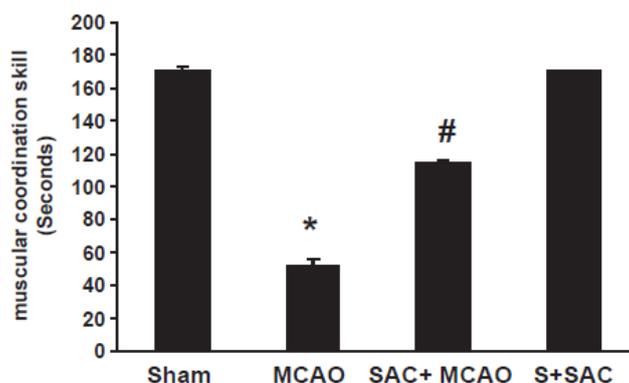


Fig 13. Efecto del tratamiento con SAC sobre la habilidad de coordinación muscular en ratas MCAO (Ashafaq et al., 2012).

Otro mecanismo de protección de SAC frente al daño neuronal consiste en el aumento de los niveles de proteína NRF2 de manera dependiente de la dosis (Fig 14) como demostraron Shi et al., (2015) al tratar las neuronas corticales dañadas con 10, 25 y 50  $\mu$ M de SAC. Una mayor cantidad de NRF2 conlleva a la activación de genes de la vía antioxidante en neuronas, dotándolas de resistencia al estrés oxidativo. Así mismo Rojas et al. (2011) demostraron el efecto neuroprotector de la SAC contra la neurotoxicidad que causa el compuesto 1-metil-4-fenilpiridinio (MPP +). En este caso el efecto se asoció al bloqueo de la peroxidación lipídica y la reducción de radicales superóxido (Rojas et al., 2011). Todos estos resultados confirman el efecto neuroprotector de la SAC y se propone como buena opción en la protección frente los efectos nocivos causados por un accidente cerebrovascular (Ashafaq et al., 2012).

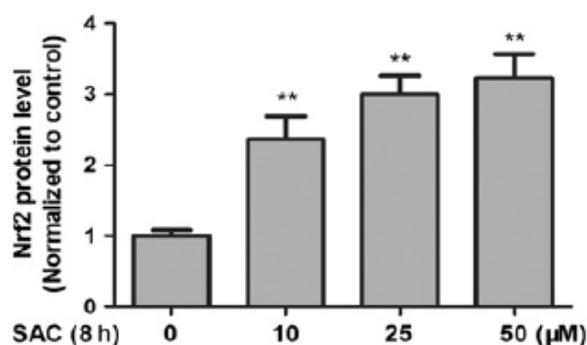


Fig 14. S-alil cisteína (SAC) activa la vía del factor Nrf2 en las neuronas primarias (Shi et al., 2015)

#### 5.3.4. Sulfuro de dialilo(DAS), disulfuro de dialilo(DADS) y trisulfuro de dialilo (DATS)

Los compuestos organosulfurados sulfuro de dialilo(DAS), disulfuro de dialilo (DADS) y trisulfuro de dialilo (DATS) son compuestos solubles en aceite presentes en el ajo (Lai et al., 2011) y obtenidos tras la descomposición de la alicina (Rana et al., 2011). Entre sus múltiples beneficios para la salud se encuentran la inhibición de la carcinogénesis (Lai et al., 2011), su capacidad antidiabética, antiinflamatoria y de mejorar la función vascular (Lii et al., 2012).

- Antioxidante

Existen evidencias científicas que confirman el papel de DAS, DADS y DATS como reductores del estrés oxidativo ejerciendo su efecto sobre determinadas enzimas. Estos compuestos promueven la inducción de enzimas antioxidantes como son la glutatión reductasa, glutatión -S-transferasa, catalasa, hemo oxigenasa 1(HO-1) y NAD(P)H quinona oxidoreductasa 1(NQO1), e inhiben la expresión de la xantina oxidasa, con lo que evitan la formación de superóxido, y de la enzima óxido nítrico sintasa inducible por NO, disminuyendo así la síntesis de NO (Trio et al., 2014).

Es importante destacar que la respuesta de las células cancerígenas a los sulfuros de dialilo son diferentes a las ocasionadas en células normales. Mientras DAS, DADS y DATS poseen acción antioxidante en las células hepáticas normales con mecanismos como la reducción de los niveles de ROS, existen diversos estudios que confirman el efecto prooxidativo de DATS en células cancerosas, bloqueando la proliferación e induciendo la apoptosis de dichas células malignas (Iciek et al., 2012).

- Anticancerígeno

Entre estos tres compuesto, DADS destaca por su poder anticancerígeno puesto que puede mediar la apoptosis de las células de leucemia a través de la activación de la caspasa 3 (Trio et al., 2014).

Lai et al. (2011), incubaron células de cáncer de colon con 0, 5, 10, 15 y 50  $\mu\text{M}$  de DAS, DADS y DATS durante 24horas y demostraron que dichos compuestos tienen la capacidad de disminuir la viabilidad (Fig 15) e inhibir la invasión y migración de estas células con lo que se consigue hacer frente al proceso de metástasis.

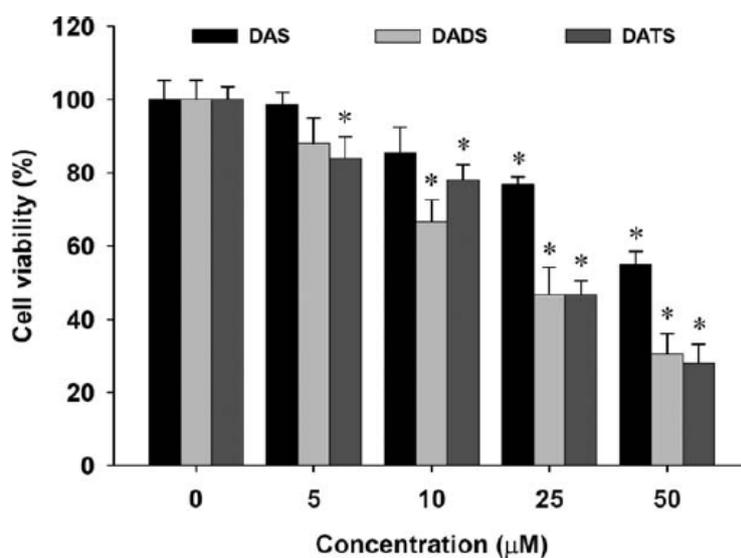


Fig 15. DAS, DADS y DATS disminuyen la viabilidad de las células cancerígenas de colon (Lai et al., 2011).

En cuando a DATS, se ha confirmado que previene la progresión del carcinoma invasivo y la metástasis pulmonar al frenar el ciclo celular en la fase G2/M con lo que se evita la replicación dañada del ADN y se permite su reparación (Trio et al., 2014). El tratamiento con DATS también ha resultado satisfactorio frente el cáncer de próstata al disminuir los niveles de la proteína antiapoptótica Bcl-2 y frente al cáncer de vejiga al inducir la apoptosis de las células cancerígenas mediante la activación de la caspasa 3 la cual es la caspasa predominante en los procesos apoptóticos (Wang et al., 2010)

- Antimicrobiano

Entre los efectos antimicrobianos estudiados de estos compuestos organosulfurados se encuentran la inhibición del crecimiento de *Cryptococcus neoformans* por parte del DATS o la

disminución de la infección por VIH gracias a DADS (Sharma, 2019). Así mismo, Hall et al. (2017) realizaron ensayos en lo que aplicaron distintas concentraciones de DAS y DADS (10, 50, 250 Y 1000  $\mu$ M) a células hepáticas humanas Huh-7 infectadas con el Virus del Dengue y como resultado obtuvieron que estos dos compuestos son capaces de disminuir los niveles de citoquinas proinflamatorias como son el TNF $\alpha$ , IL-8 e IL-10 (Fig 16) combatiendo así el estrés oxidativo que provoca dicho virus.

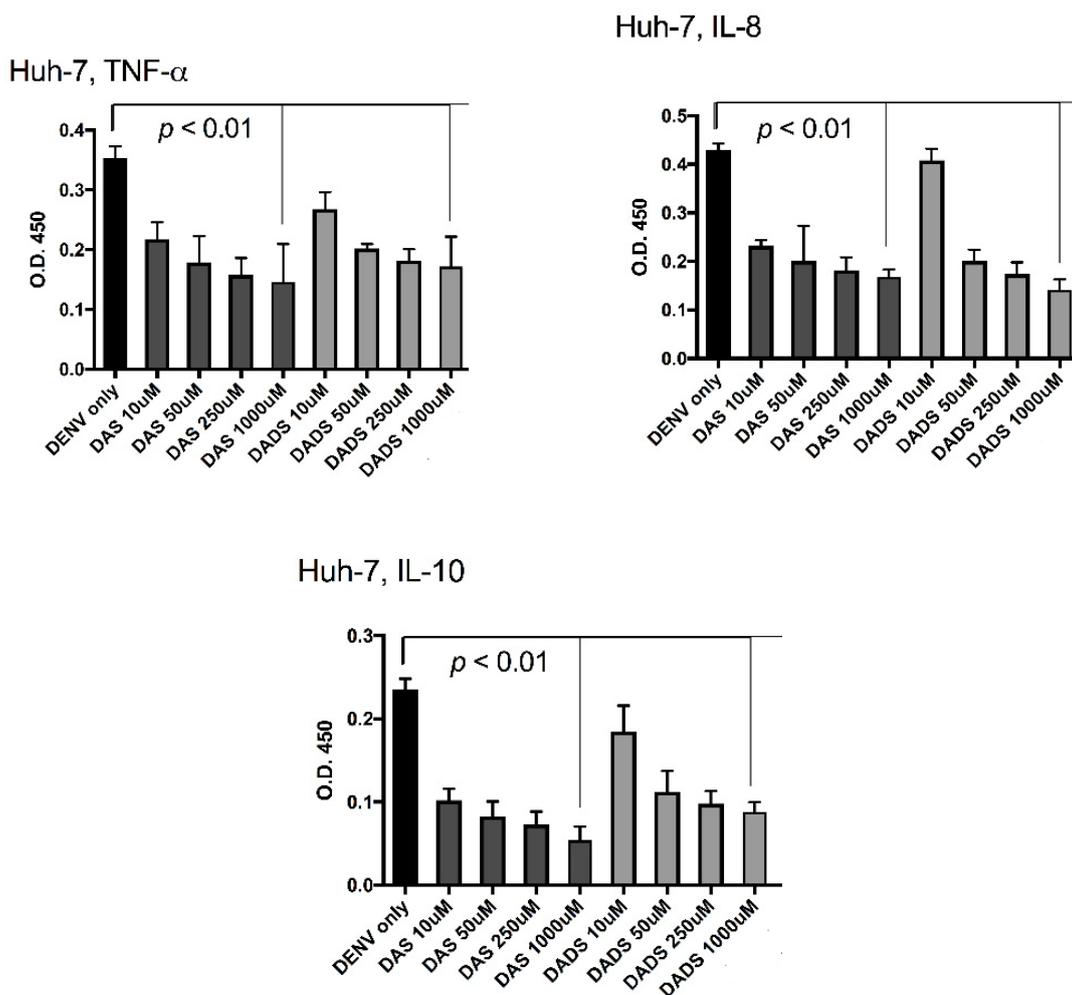


Fig 16. Los compuestos orgánicos de azufre del ajo redujeron significativamente las citoquinas inflamatorias durante la infección por el Virus del Dengue (Hall et al., 2017).

- Antiinflamatorio

Coincidiendo con el efecto antiinflamatorio evidenciado por Hall et al. (2017) sobre células infectadas con el virus del Dengue, Shin et al. (2013) demostraron la acción de DADS como supresor de la inflamación de las vías respiratorias utilizando un modelo inducido por ovoalbúmina de asma alérgica y células RAW264.7 estimuladas por lipopolisacárido. En el

experimento *in vitro*, aplicaron DADS a células estimuladas con lipopolisacárido a concentraciones de 62.5, 125, 250, and 500 ng/mL durante 1 hora y como resultados obtuvieron que DADS suprimía la producción de NO, citoquinas y quimiocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$  e IL6 (Fig 17A, B Y C) y proteínas proinflamatorias como la sintasa inducible por óxido nítrico (iNOS) y el factor nuclear beta (NFk $\beta$ ). Además DADS aumentó la expresión de proteínas antioxidantes como NRF2 y hemo oxigenasa 1(HO-1). En el experimento *in vivo* con modelos de ratas de asma alérgica inducida por ovoalbúmina, Shin et al. (2013) demostraron que DADS atenuó la inflamación de las vías respiratorias y la hipersecreción de moco.

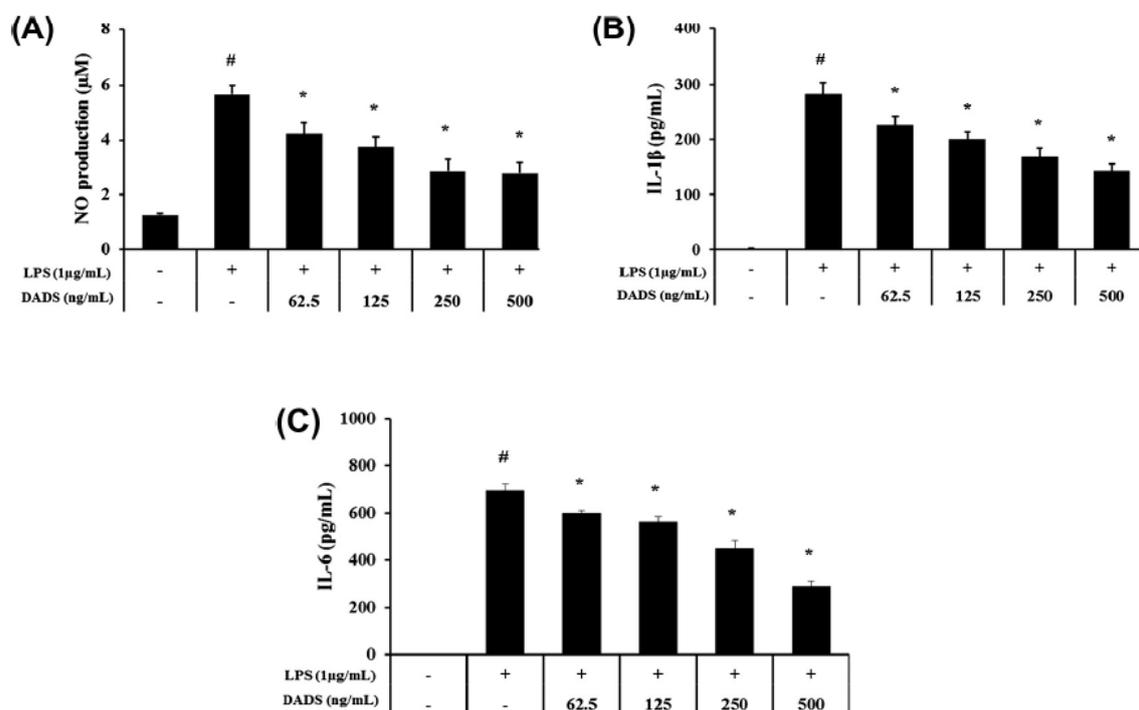


Fig 17. DADS reduce la producción de mediadores proinflamatorios en células RAW264.7 estimuladas con LPS (Shin et al., 2013).

Apoyando el efecto antiinflamatorio de DADS, Xu et al. (2020) demostraron que en un modelo *in vivo* de neuroinflamación, el pretratamiento con 40mg/kg de DADS evitó la retracción inducida por lipopolisacárido (LPS) del proceso microglial en la corteza prefrontal de los ratones. Además, DADS puede inhibir las respuestas proinflamatorias activadas por el ácido desoxicólico en las células epiteliales humanas.

Dentro de este grupo de compuestos organosulfurados, también ha sido identificada la función antiinflamatoria de DAS en ratones con lesión hepática aguda inducida por lipopolisacárido/D-galactosamina. El tratamiento de estos ratones con dosis de 400  $\mu$ mol/kg de DAS dio como

resultado un descenso en los niveles de mediadores proinflamatorios TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MCP-1 e IL-10 en el hígado (Fig 18) (Li et al., 2019).

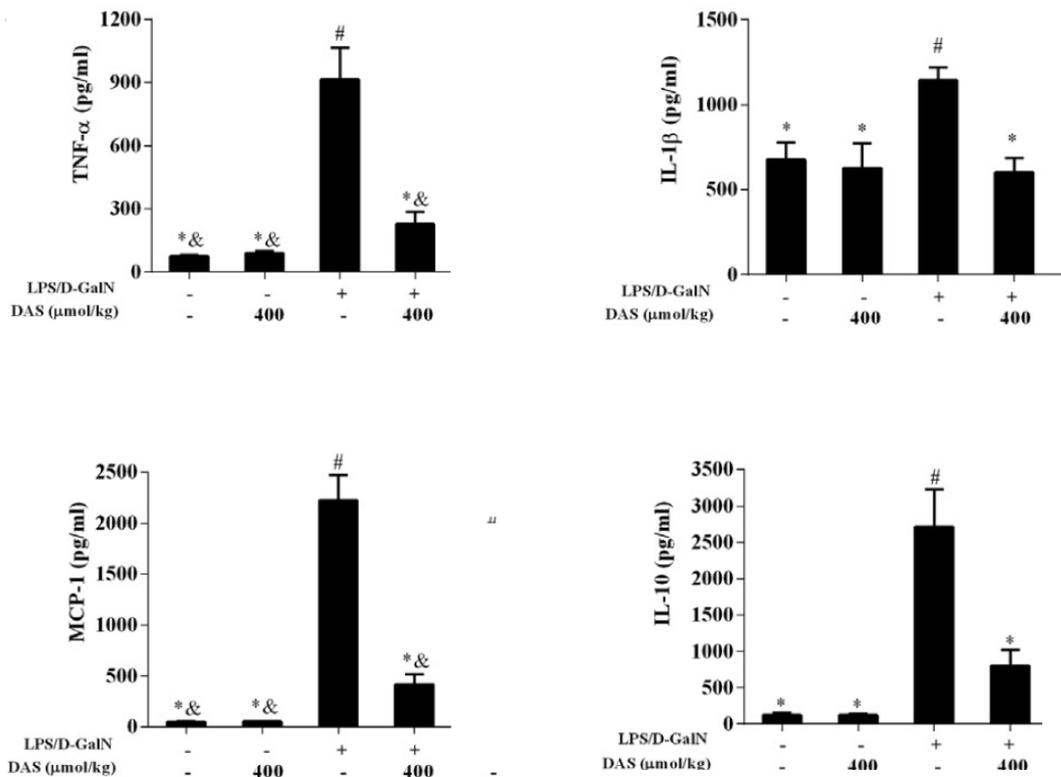


Fig 18. Efectos del DAS sobre la liberación de citocinas y quimiocinas inducida por LPS / D-GalN (Li et al., 2019).

- Efecto en el metabolismo lipídico

Se ha investigado el papel del DATS en la enfermedad del hígado graso alcohólico la cual se caracteriza, entre otros efectos, por la acumulación de lípidos en los hepatocitos (Tong et al., 2014). Evidencias científicas sostienen que el trisulfuro de dialilo(DATS) es capaz de reducir tanto los depósitos de grasa del hígado como la lesión hepática provocada por el alcohol, efectos con los que consigue disminuir el estrés oxidativo generado en el hígado durante la enfermedad de hígado graso alcohólico (Chen et al., 2016). Chen et al. (2016) proponen que el mecanismo a través del cual DATS reduce la apoptosis en el hígado inducida por estrés oxidativo tiene relación con su capacidad de generar sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S). Este gas desempeña un papel importante en la regulación de las condiciones fisiológicas y fisiopatológicas hepáticas y su deficiencia puede conllevar a la aparición de cirrosis hepática. La exposición de ratas a etanol durante 8 semanas disminuyó su contenido hepático de H<sub>2</sub>S y el tratamiento con DATS

aplicado a distintas concentraciones (1, 2,5 y 5 $\mu$ M), restauró dichos niveles (Fig 19) y eliminó el estrés oxidativo inducido por etanol (Chen et al., 2016).

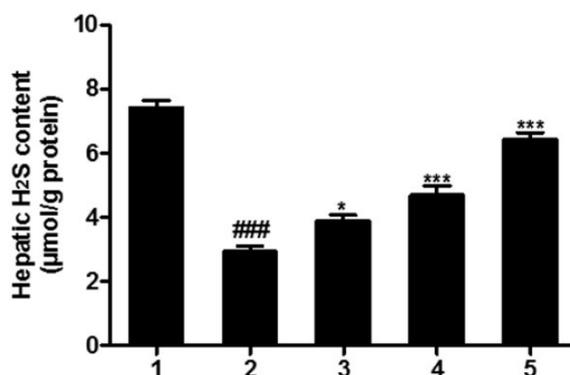


Fig 19. DATS mejoró la generación de H<sub>2</sub>S en modelos de hígado graso inducidos por etanol. Las ratas se agruparon del siguiente modo: grupo 1, control de vehículo (sin etanol, sin tratamiento); grupo 2, grupo modelo (con etanol, sin tratamiento); grupo 3, DATS (25 mg / kg) y grupo tratado con etanol; grupo 4, DATS (50 mg / kg) y grupo tratado con etanol; grupo 5, DATS (100 mg / kg) y grupo tratado con etanol (Chen et al., 2016)

Del mismo modo, Lii et al. (2012) han encontrado efectos positivos del tratamiento con DATS en situaciones en las que hay un exceso de adipocitos en el tejido adiposo blanco y una acumulación excesiva de grasa. En su ensayo, DATS actúa como antiadipogénico al inhibir la diferenciación de los cultivos celulares de preadipocitos 3T3-L1 en adipocitos con lo que se reduce la acumulación de grasa en los mismos. El mecanismo a través del cual DATS actúa en estas condiciones parece estar relacionado con su acción como activador de ERK, lo que deriva en una baja expresión de determinadas enzimas lipogénicas.

### 5.3.5 Propil propano tiosulfonato (PTS) y propil propano tiosulfonato (PTSO)

Los compuestos tiosulfonato de propilpropano (PTS) y el tiosulfonato de propilpropano (PTSO) son los compuestos organosulfurados derivados de la cebolla que presentan más interés desde el punto de vista biológico gracias a su estabilidad (Guillamon, 2018). Es por ello que existe un creciente interés en la industria alimentaria para su aplicación en la elaboración de productos destinados a consumo animal y humano. Así, la empresa DOMCA de Granada (España) ha realizado estudios que verifican, entre otros, el efecto antimicrobiano de amplio espectro del PTS y PTSO (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015).

Entre los efectos beneficiosos encontramos:

- Antiinflamatorio

El efecto de PTSO en cerdos infectados con el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) fue demostrado por Liu et al (2013a). PTSO produjo el descenso de la producción de citoquinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$  y de un incremento de los linfocitos T, B y CD8+, de citoquinas antiinflamatorias y anticuerpos. Dicho efecto se ha corroborado en infecciones por *E. coli* enteropatógena de cerdos (Liu et al., 2013b).

Un estudio realizado por Baños et al. (2012), evalúa los efectos de PTSO a las concentraciones 0,1, 1, 10 y 25  $\mu$ M sobre la línea celular de leucemia monocítica humana (THP-1) activadas con lipopolisacárido (LPS) y pune en evidencia la capacidad de PTSO para reducir la producción de citoquinas proinflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-6 (Fig 20) así como para producir una modulación de la producción de INF- $\gamma$  por linfocitos T (Fig 21). Así mismo, este mismo grupo ha realizado otros estudios que confirman el efecto antiinflamatorio de PTS y PTSO en colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn, ambas enfermedades pertenecientes al grupo de enfermedades inflamatoria intestinal (EII). En ambos tratamientos se mejoró la respuesta inmunitaria y la protección de la barrera del intestino. En el caso del estudio en ratones con colitis ulcerosa se observó una mejora en el peso corporal acompañado de una reducción en los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL1 $\beta$ , TNF, IL6 e IL17) en los ratones tratados con estos compuestos en comparación con los no tratados (Guillamon, 2018). Estos efectos han hecho posible que la empresa desarrolle una patente denominada “Nuevos métodos de aplicación de un producto para la modulación de la respuesta inmunológica en humanos” el cual se trata de un producto de propil propano tiosulfonato (PTSO) que modularía la respuesta inmunológica en individuos sanos o enfermos (Baños et al., 2012).

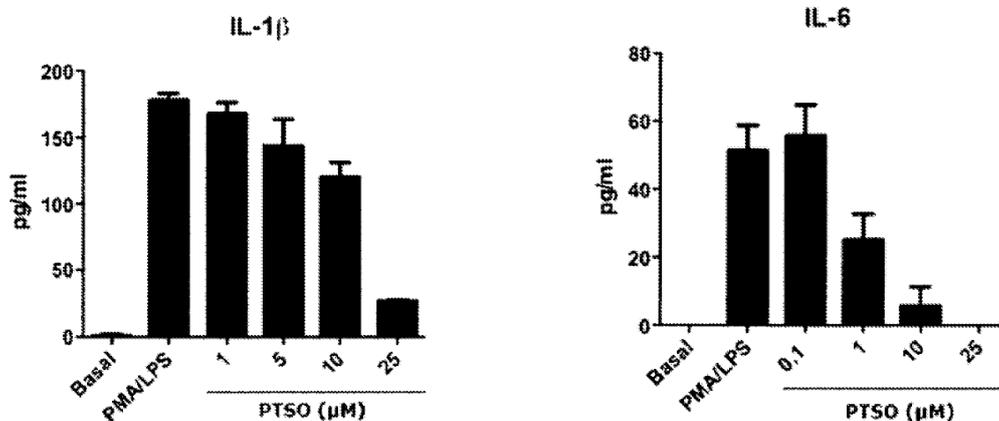


Fig 20. Evaluación de la actividad inmunosupresora de PTSO en una línea celular de leucemia monocítica humana (THP-1) (Baños et al., 2012).

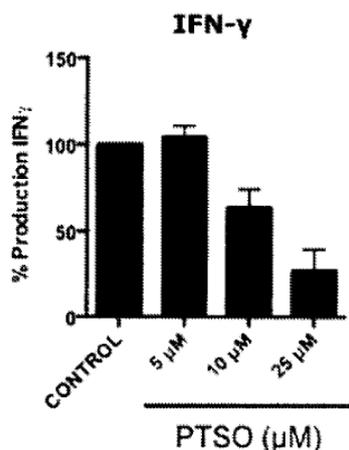


Fig 21. Modulación de la función inmunológica de la producción de interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) en linfocitos T procedentes de leucemia humana (Baños et al., 2012).

Siguiendo con los estudios que verifican la capacidad antioxidante de PTISO, el estudio realizado por Vezza et al (2019) pone de manifiesto la actividad antiinflamatoria intestinal del compuesto PTISO en la colitis experimental en ratones. Realizaron un ensayo en el que se administraban por vía oral concentraciones crecientes de PTISO (0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1 y 10 mg/kg.día) disuelto en agua a dos modelos de colitis en ratones y los resultados mostraron que la mayor efectividad se obtenía con las concentraciones más bajas de PTISO (0,01-0.5). Los efectos de PTISO fueron, entre otros, la reducción de actividad de la enzima mieloperoxidasa (MPO) aumentada en ratones con colitis DNBS (ácido sulfónico 2,4-dinitrobenceno) (Fig 22), una disminución en la expresión de mediadores proinflamatorios (Fig 23) y la mejora de la integridad de la barrera epitelial intestinal. Además se observó una mejora de la composición de la microbiota intestinal en ratones con colitis inducida con DSS (sulfato de dextrano sódico).

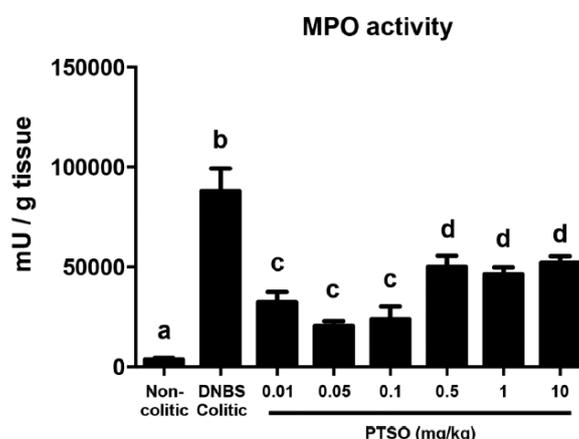


Fig 22. Efecto de PTISO sobre ratones con colitis DNBS (Vezza et al., 2019)

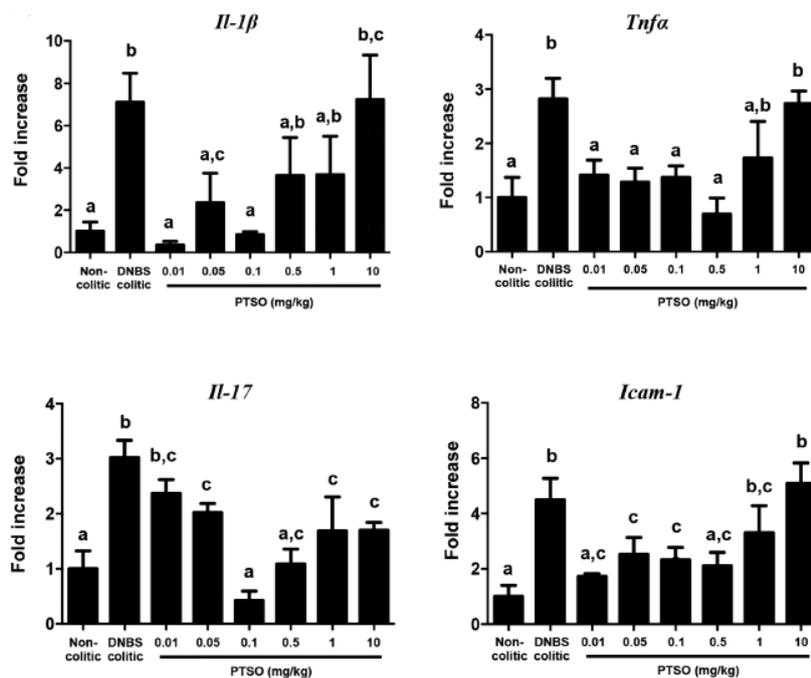


Fig 23. Efecto antiinflamatorio de PTSO sobre ratones con colitis DNBS (Veza et al., 2019)

- Antimicrobiano

Existen varios estudios en los que PTS y PTSO han mostrado actividad antimicrobiana frente a bacterias patógenas de animales además de presentar una potente actividad antibacteriana de amplio espectro contra bacterias multirresistentes Gram negativas y Gram positivas presentes en muestras clínicas humanas (Sorlozano-Puerto et al., 2018). Gracias a su elevada estabilidad y a su actividad frente un amplio espectro de bacterias, se ha propuesto el uso de PTS y PTSO como una alternativa eficaz a los antibióticos convencionales para prevenir alteraciones gastrointestinales y aumentar el rendimiento en animales (Abad et al., 2015). Además, la suplementación con estos compuestos ha mostrado una mejora de la digestión y de la absorción de nutrientes en el tracto gastrointestinal en pollos puesto que modulan la microbiota intestinal y aumentan el grosor de la mucosa y la altura de la vellosidades (Peinado et al., 2013).

Entre las bacterias frente a las cuales actúan se encuentran entre otros: *Bacteroides spp*, *Staphylococcus spp*, *Clostridium spp*, *Enterococcus spp*, *Enterobacteriaceae*, *Lactobacillus spp*, *Campylobacter spp* y *Bifidobacterium spp* (Sorlozano-Puerto et al., 2018) y *V. parahaemolyticus* (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015).

La empresa DOMCA (Granada, España) ha elaborado un producto estandarizado en PTSO denominado PROALLIUM. En el estudio de este producto, PTSO presentó mayor eficacia

frente a bacterias Gram negativas, y se confirmó el potencial antimicrobiano del compuesto contra microorganismos presentes en alimentos. Por ejemplo, PTSO mostró mayor eficacia frente la bacteria *V. parahaemolyticus* causante de la intoxicación humana por consumo de mariscos, necesitándose tan solo 0,25 µg/ml para inhibir el crecimiento del 99% de los microorganismos vivos (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015) .

Kim et al. (2013) estudiaron el efecto de PTS y PTSO en pollos infectados con oocistos de *Eimeria acervulina* y demostraron que una dieta suplementada con 10 mg/ml de PTSO/PTS durante 2 o 4 horas disminuyó la viabilidad del parásito entre un 18 y 71%, (Fig 24). Además el tratamiento con PTS y PTSO mostró un descenso de la excreción de oocistos fecales, un aumento de peso y una síntesis incrementada de anticuerpos en comparación con pollos infectados no tratados con estos compuestos (Fig 25). Una posible causa de esos efectos podría ser el efecto citotóxico que ejercen PTS y PTSO sobre los esporozoitos del parásito y su capacidad de estimular la proliferación de células del bazo. Estos resultados permiten afirmar que los compuestos PTS y PTSO son útiles en el desarrollo de inmunidad intestinal de pollos frente la coccidiosis causada por *E.acervulina* (Kim et al., 2013).

Así mismo, otros experimentos realizados en aves y cerdos de corral han confirmado la sensibilidad de *Clostridium* o *Enterobacteriaceae* a PTS y PTSO. Además estos compuestos también presentaron un posible efecto inmunomodulador al favorecer el desarrollo de *Lactobacillus spp.* y *Bifidobacterium spp* (Guillamon, 2018).

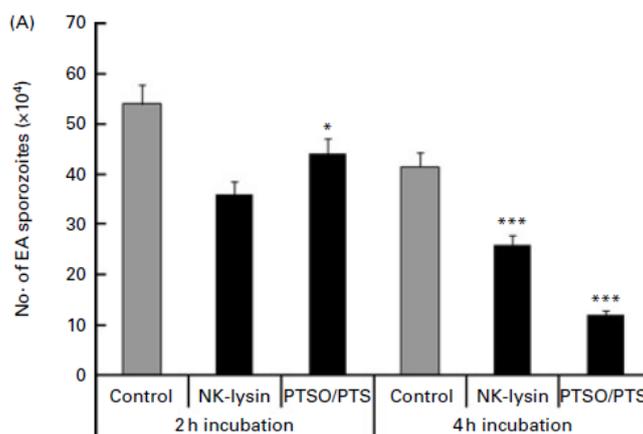


Fig 24. Efecto de PTSO / PTS *in vitro* sobre esporozoitos de *Eimeria acervulina* (EA). La viabilidad reducida de los esporozoitos fue comparable a la producida por 5mg/ml de lisina NK recombinante purificada de pollo, previamente demostrada como citotóxica para los parásitos *E. acervulina* (Kim et al., 2013).

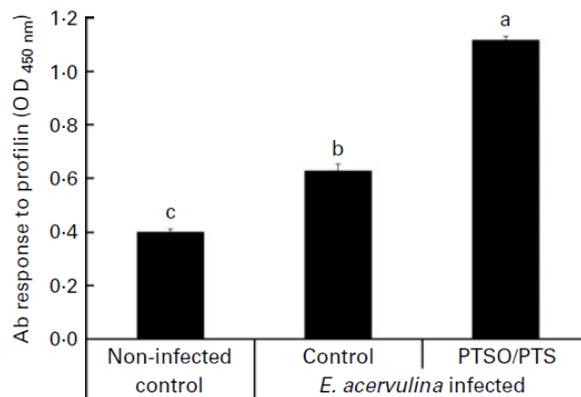


Fig 25. Efecto de PTSO / PTS en la dieta sobre los niveles de anticuerpos (Ab) (Kim et al., 2013).

- Antioxidante

La empresa DOMCA en colaboración con el centro de Investigación y Desarrollo del Alimento funcional (CIDAF) ha realizado estudios sobre las consecuencias del consumo de un producto nutracéutico compuesto por PTSO en humanos. Dicho producto fue consumido por un grupo de 30 voluntarios durante 30 días en forma de cápsulas de gelatina rígidas y los resultados obtenidos del análisis del plasma de dichos individuos mostró un aumento de compuestos con propiedades antioxidantes como son la lisofosfatidilcolina, acilcarnitina y lisofosfatidilamina. Además observaron un incremento significativo de LysoPC, molécula relacionada con numerosas patologías como el cáncer (Kühn et al., 2016).

Otra acción antioxidante de PTSO ha sido expuesta por Llana-Ruiz-Cabello et al. (2015). En su estudio demuestran que PTSO es capaz de disminuir la cantidad de ROS que aparecen como consecuencia de la exposición a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en células Caco-2 (Fig 26).

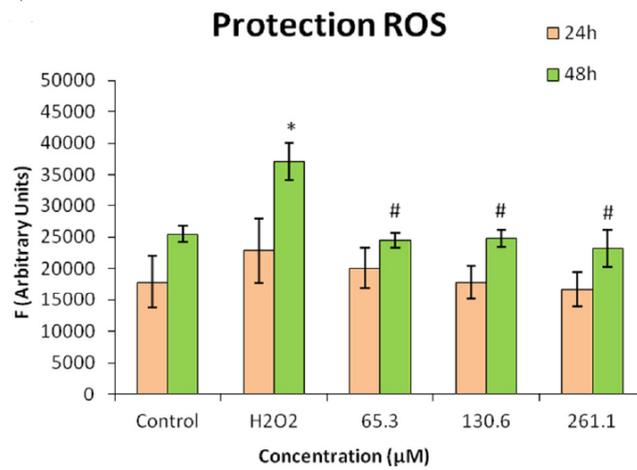


Fig 26. El contenido de ROS en las células Caco-2 pretatadas primero durante 24 o 48 h con PTSO (0-261,1 μM), y expuestas posteriormente durante 2 horas a H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 100 μM (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015).

A continuación se muestra un cuadro (Tabla 1) en el que se resumen los efectos beneficiosos de los compuestos organosulfurados estudiados y las referencias bibliográficas que los evidencian.

COMPUESTO	EFEECTO	REF. BIBLIOGRÁFICAS
<b>ALIÍNA</b>	ANTIINFLAMATORIO	(Quintero-Fabián et al., 2013) (L. Shi et al., 2017) (Sánchez-sánchez et al., 2020)
	ANTICANCERÍGENO	(Quintero-Fabián et al., 2013) (Rosas-González et al., 2020)
	FUNCIÓN EN EL METABOLISMO LIPÍDICO	(Sánchez-sánchez et al., 2020) (Colitti & Grasso, 2014) (Yu & Li, 2017) (Yadav et al., 2013) (Zhao et al., 2019) (Rahayu Lestari et al., 2019)
	ANTIDIABÉTICO	(Trio et al., 2014) (Sánchez-sánchez et al., 2020)
<b>ALICINA</b>	ANTIOXIDANTE	(Mocayar Marón et al., 2020) (S. Wang & Ren, 2016) (Martins et al., 2016)
	NEUROPROTECTOR	(Gao et al., 2017) (Mocayar Marón et al., 2020) (Li et al., 2012) (Li et al., 2010) (X. H. Li et al., 2012) (S. Wang & Ren, 2016) (Kumar, 2015) (Cai et al., 2019) (Wu et al., 2017) (Gao et al., 2008)
	CARDIOPROTECTOR	(Mocayar Marón et al., 2020) (García-Trejo et al., 2016) (Elkayam et al., 2013) (Martins et al., 2016)
	ANTIPARASITARIO, ANTIBACTERIANO, ANTIFÚNGICO	(Lanzotti et al., 2014) (Foroutan-Rad et al., 2017) (Sharma, 2019) (Salehi et al., 2019) (Martins et al., 2016)
	ANTICANCERÍGENO	(Borlinghaus et al., 2014) (Martins et al., 2016) (Bat-CheN et al., 2010) (Rosas-González et al., 2020) (Wang et al., 2016) (Zeng et al., 2017)
	ANTIINFLAMATORIO	(Dai et al., 2020) (C. ling Li et al., 2020) (Martins et al., 2016)
	INMUNOMODULADOR	(Martins et al., 2016) (Daneshmandi et al., 2011) (C. ling Li et al., 2020)
<b>S-ALIL CISTEÍNA</b>	NEUROPROTECTOR	(Ray et al. 2011) (Ashafaq et al., 2012) (Tsai et al. 2011) (Tobon-Velasco et al. 2012) (H. Shi et al., 2015) (Rojas et al., 2011)
<b>DAS, DADS Y DATS</b>	ANTIOXIDANTE	(Trio et al., 2014) (Iciek et al., 2012)
	ANTICANCERÍGENO	(Trio et al., 2014) (Lai et al., 2011) (Wang et al., 2010)
	ANTIMICROBIANO	(Sharma, 2019) (Hall et al., 2017)
	ANTIINFLAMATORIO	(Hall et al., 2017) (Shin et al., 2013) (Xu et al., 2020)
	EFEECTO EN EL METABOLISMO LIPÍDICO	(Tong et al., 2014) (L. Y. Chen et al., 2016) (Lii et al., 2012)
	<b>PTS Y PTSO</b>	ANTIINFLAMATORIO
	ANTIMICROBIANO	(Sorlozano-Puerto et al., 2018) (Abad et al., 2015) (Peinado et al., 2013) (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015) (Kim et al., 2013) (Guillamon, 2018)
	ANTIOXIDANTE	(Kühn et al., 2016) (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015)

Tabla 1. Efectos beneficiosos mostrados por aliína, alicina, S-alil cisteínas, DAS, DADS, DATS, PTS y PTSO.

Para finalizar este apartado cabe destacar que, si bien son múltiples los efectos beneficiosos de estos compuestos organosulfurado, los beneficios han sido evidenciados en animales y cultivos celulares y aún no se han realizado los suficientes ensayos en humanos para poder atribuirles una declaración de propiedad saludable. De esta forma, la Autoridad Europea en Seguridad Alimentaria (EFSA) no ha autorizado ninguna declaración de propiedad saludable de los compuestos citados. Actualmente la empresa DOMCA ha comenzado nuevos ensayos de intervención nutricional en humanos para poner de manifiesto el potencial de estos compuestos en la prevención de enfermedades respiratorias y reducir niveles de colesterol sérico.

Por otro lado, recientemente the European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP, 2019) ha informado que a la vista de la evidencia clínica, el consumo de extractos de aliáceas que contengan alicina, aliína o derivados azufrados está indicado en la profilaxis de la aterosclerosis, tratamiento de niveles elevados de lípidos en sangre, infecciones del tracto respiratorio superior y afecciones catarrales.

#### **5.4 Inconvenientes/efectos adversos**

De manera genérica se ha aceptado que el consumo de vegetales *Allium* como el ajo no presenta ningún riesgo para la salud (Foroutan-Rad et al., 2017). Aun existiendo evidencias de que el ajo es seguro y no causa reacciones adversas (Iciek et al., 2012), ciertos compuestos presentes en él como los compuestos de azufre solubles en aceite (DAS, DADS y DATS), son alérgenos e irritantes (Rojas et al., 2011). Los compuestos alergénicos detectados en el ajo son disulfuro de dialilo, disulfuro de alilpropilo, alilmercaptano y alicina. Se ha descrito un aumento de la exfoliación de las células epiteliales de la superficie gástrica en sujetos sanos tras la infusión intragástrica de una dosis de 0,75gramos de ajo crudo. Además, se ha descrito una lesión en el revestimiento de la mucosa duodenal de ratas al inyectarles 0,5ml de jugo de ajo crudo en el duodeno, con daños graves como úlcera y hemorragias (Tsai et al., 2012). Por otro lado, los efectos adversos evidenciados derivados del consumo de cebolla y de los compuestos organosulfurados que contiene (PTSO principalmente) son: trastornos gastrointestinales, cambios en la flora intestinal, problemas dermatológicos y flatulencias (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015).

En los estudios de toxicidad del producto PROALLIUM desarrollado por la empresa DOMCA SAU, se determinó que el tratamiento con PTSO de ratas con 2000mg/kg de peso corporal, hizo que éstas desarrollasen inflamaciones del intestino y del hígado y dosis inferiores de PTSO como es 175mg/kg de peso corporal les indujo descamación del epitelio de la mucosa. Teniendo en cuenta que la cantidad máxima establecida experimentalmente que podría llegar al consumidor si se hace uso del producto PROALLIUM en envases de alimentos es de 37.5mM de PTSO, se deduce que no existe ningún riesgo para el consumidor (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015). Estudios recientes realizados a cabo por investigadores del Departamento de Toxicología de la Universidad de Sevilla han demostrado la seguridad de PTSO y ausencia de toxicidad aguda y subcrónica. Además de no informar genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*. Ello sugiere el uso seguro de este compuesto en alimentación humana y animal dentro de las dosis recomendadas (Lira et al., 2020; Mellado García et al., 2016)

En estudios realizados en humanos en los que se les suministraba un suplemento de ajo, si bien en el mayor número de los participantes se hallaron efectos adversos leves como reflujo, eructos

o flatulencias, un porcentaje de los individuos presentaron trastornos gastrointestinales más graves. Además, el ajo posee propiedades antiplaquetarias por lo que se ha recomendado no superar la ingesta de 3mg de alicina o 4g de ajo fresco en personas que estén tomando medicamentos antitrombóticos (Ried & Fakler, 2014).

Siguiendo en esta dirección Iciek et al. (2012) demostraron que la ingesta excesiva de ajo puede causar como efectos adversos una indigestión llegando a provocar toxicidad y muerte en 7 de los 10 ratones ensayados con dosis de 350mmoles de DATS/kg. En estudios sobre la toxicidad de los compuestos organosulfurados de *Allium* sp se obtuvo como resultado una mayor toxicidad de DATS frente a DAS y DADS hecho que quedó reflejado al aumentar la actividad de la enzima fosfatasa alcalina (ALP), representativa de hepatotoxicidad, tras la inyección de 120mmoles de DATS/kg de peso corporal a ratones durante 10 días (Fig 25).

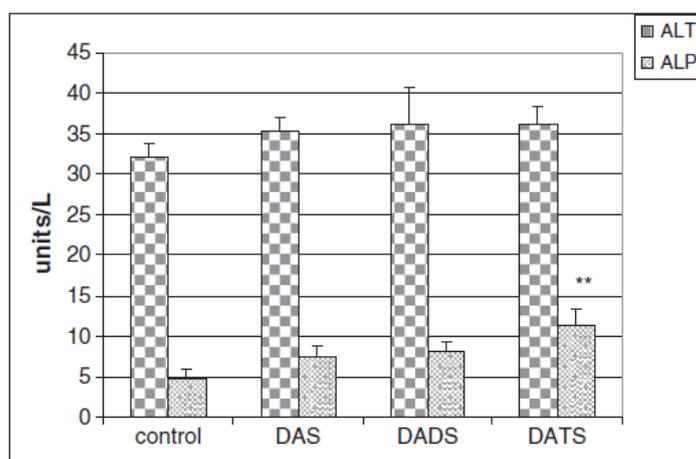


Fig 25. Actividad de la fosfatasa alcalina (ALP) y la alanina aminotransferasa (ALT) en el hígado de ratón después de la administración intraperitoneal de varias OSC solubles en aceite: DAS (a una dosis de 350 mmol / kg de peso corporal), DADS (a una dosis de 350 mmol / kg de peso corporal) y DATS (a una dosis de 120 mmoles / kg de peso corporal) durante 10 días (Iciek et al., 2012).

Existen otros compuestos organosulfurados del ajo que presentan efectos tóxicos. Este es el caso del compuesto S-metilcisteína (SMC), el cual se ha corroborado su efecto cardiotoxico posiblemente debido a la hipoxia generada por la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). En un ensayo de toxicidad en ratas se examinó el estrés oxidativo generado a dosis altas y muy altas de SMC (50mg/kg, 150mg/kg y 300mg/kg), causando aumento de un 97-130% de la concentración de óxido nítrico (NO) en el corazón (Fig 26), descenso de la actividad superóxido dismutasa (SOD) del corazón y lesión cardíaca. Entre los marcadores de lesión cardíaca aumentados se encuentran las enzimas lactato deshidrogenasa (LDH), aspartato transaminasa (AST), creatina quinasa(CK) y troponina T cardíaca. Además SMC provocó la

apoptosis de los cardiomiocitos inducida por hipoxia junto con fragmentación y pérdida de miofibrillas y mitocondrias deformadas. Es posible que el efecto adverso causado por SMC se deba a su grupo metilo el cual se convierte en CO<sub>2</sub> causando hipoxia (El-Magd et al., 2017).

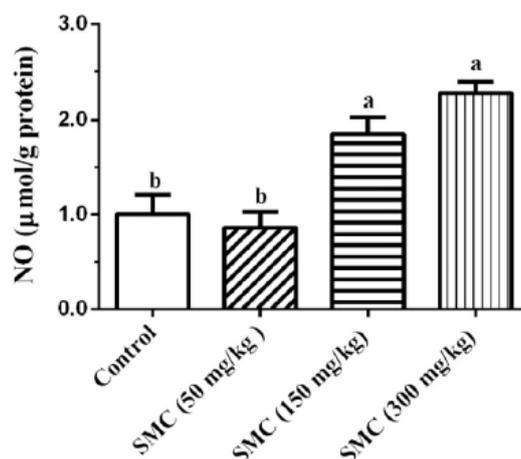


Fig 26. Efecto de diferentes dosis de SMC sobre la concentración de NO en tejidos cardíacos de ratas (El-Magd et al., 2017)

Otro de los principales inconvenientes de los compuestos organosulfurados es la poca estabilidad de algunos de ellos (Llana-Ruiz-Cabello et al., 2015). En concreto la alicina es muy inestable, descomponiéndose fácilmente en el momento del cocinado. Entre los efectos adversos derivados del consumo excesivo de alicina se encuentran reacciones alérgicas, intolerancias y problemas gastrointestinales (Ried & Fakler, 2014).

### **5.5 Actualidad. Compuestos de aliáceas y SARS-CoV-2**

Determinados estudios sugieren que los derivados de aliáceas pueden ayudar a prevenir procesos clínicos como el resfriado común (Lissiman et al., 2014) así como afectar a la infectividad de diversos virus como el citomegalovirus humano, parainfluenza tipo 3, gripe A y B y rinovirus humano tipo 2 (Chavan et al., 2016). Chavan et al. (2016) demostraron que los extractos metanólicos y etanólicos de *A. sativum* afectaban a la actividad polimerasa y la síntesis de nucleótidos virales del virus de la gripe A. Así mismo, Percival (2016) demostró que la suplementación con extractos de aliáceas en humanos entre 21 y 50 años de edad, mejora la función del sistema inmunitario y reduce los síntomas de las gripes y resfriados (Fig 27).

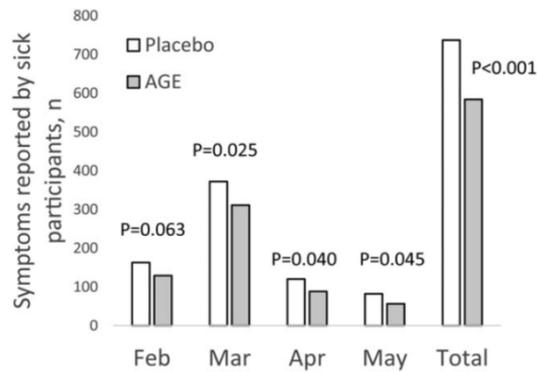


Fig 27. N° síntomas informados por los participantes que enfermaron (Percival, 2016)

El actual brote epidémico provocado por el virus Sars-CoV-2 ha causado una alta mortalidad en todo el mundo (Chen et al., 2020). Este virus se propaga a través de gotas de saliva y por contacto de persona a persona provocando una infección del tracto respiratorio superior que se propaga hasta llegar a los pulmones y causarles una inflamación (Cheng & Li, 2020). Los esfuerzos a nivel global se centran en describir las características moleculares y los orígenes evolutivos del virus (Khodadadi et al., 2020) así como el desarrollo de diversas vacunas con gran rapidez (Chen et al., 2020). Por tanto, el acceso a las secuencia genómica del virus y el conocimiento de su proteasa principal (Mpro) es de vital importancia para la búsqueda de tratamientos eficaces para combatir el COVID-19 (Khodadadi et al., 2020).

Actualmente se ha confirmado la eficacia de determinados fármacos como remdesivir, cloroquina y ritonavir frente SARS-CoV-2. Cheng & Li (2020) han realizado recientemente un estudio en el que se determina la estabilidad de unión de éstos fármacos con la proteína Mpro de SARS-CoV-2 y se compara con la estabilidad de la unión ligando-proteína del complejo aliína y SARS-CoV-2. Tras los ensayos, los resultados obtenidos fueron que la aliína posee una estabilidad de unión complejo ligando-proteína Mpro mayor que la presentada por remdesivir, cloroquina y ritonavir . La proteína Mpro es la proteasa principal de SARS-CoV-2 por lo que la inhibición de Mpro puede ayudar a restringir la maduración del virus y frenar así la infección. (Cheng & Li, 2020). Así mismo, otro estudio revela la capacidad de otros 17 compuestos organosulfurados de aliáceas, que suponen el 99,4% del contenido del aceite esencial de ajo, para interaccionar e inhibir la proteasa PDB6LU7 y la proteína ACE2 del SARS-CoV-2, hecho que sitúa al aceite de ajo esencial como posible un producto antiviral natural (Thuy et a., 2020). Por último, es importante resaltar que además de su efecto virucida, existen evidencias que confirman la capacidad de los compuestos de *A sativum* de reducir la producción y secreción de citocinas proinflamatorias y de estimular la actividad del sistema inmunitario lo que muestra su utilidad en la prevención de la enfermedad desarrollada por el SARS-CoV-2 (Donma et al, 2020).

## 6. CONCLUSIÓN

En definitiva, este trabajo evidencia los múltiples beneficios que aportan para la salud compuestos organosulfurados como la aliína, S-alil cisteína, alicina, DAS, DADS, DATS, PTSO entre otros. Estos compuestos se han descrito ampliamente por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenos, antimicrobianos, inmunomoduladores, cardioprotectores, efectos en el metabolismo lipídico y neuroprotectores. Incluso, existe una vertiente de estudio con gran interés e importancia actualmente centrada en la aplicación de algunos de estos compuestos para combatir el virus Sars-CoV-2. Además, numerosos estudios han reportado su inocuidad y baja toxicidad.

Como se ha recogido en este trabajo, existe una gran cantidad de estudios científicos que demuestran la utilidad de los compuestos bioactivos de *Allium* para la prevención y mejora de diversas patologías, la mejora de parámetros cardiovasculares y la optimización de la respuesta inmune.

Con motivo de estos hallazgos, determinadas empresas de industria farmacéutica y alimentaria, como es el caso de la empresa DOMCA, están interesadas en realizar ensayos experimentales más exhaustivos de estos compuestos con el objetivo de desarrollar productos o alimentos funcionales que contengan este tipo de compuestos en cantidades óptimas para que se consiga el efecto beneficioso.

Teniendo en cuenta que, hasta la fecha, son pocos los estudios realizados en humanos que avalen los múltiples beneficios descritos para su salud sería interesante realizar nuevos ensayos de intervención nutricional en humanos con el objetivo de establecer las dosis adecuadas. Este nuevo conocimiento permitiría desarrollar suplementos nutricionales o alimentos funcionales que puedan aportar un beneficio para la salud y ayudar a prevenir ciertas patologías.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abad P, Lara F J, Arroyo-Manzanares N, Baños A, Guillamón E, and García-Campaña A. M. High-performance liquid chromatography method for the monitoring of the Allium derivative propyl propane thiosulfonate used as natural additive in animal feed. *Food Anal Methods*. 2015; 8( 4): 916– 921.
- Abuajah CI, Ogbonna AC, Osuji CM. Functional components and medicinal properties of food: a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(5):2522–9.
- Akash MSH, Rehman K, Chen S. Spice plant Allium cepa: Dietary supplement for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nutrition* . 2014;30(10):1128–37.
- Ashafaq M, Khan MM, Shadab Raza S, Ahmad A, Khuwaja G, Javed H, et al. S-allyl cysteine mitigates oxidative damage and improves neurologic deficit in a rat model of focal cerebral ischemia. *Nutr Res [Internet]*. 2012;32(2):133–43.
- Barba F J, & Orlie V. Processing, bioaccessibility and bioavailability of bioactive sulfur compounds: Facts and gaps. *J Food Compost Anal*. 2017; 61: 1–3.
- Bat-Chen W, Golan T, Peri I, Ludmer Z, Schwartz B. Allicin purified from fresh garlic cloves induces apoptosis in colon cancer cells via Nrf2. *Nutr Cancer*. 2010;62(7):947–57.
- 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
- Block E. Allium Botany and Cultivation, Ancient and Modern, in: *Garlic and Other Alliums: The Lore and the Science*. Chem. Soc. Rev. 2010; pp. 1–32.
- Borlinghaus J, Albrecht F, Gruhlke M C H, Nwachukwu I D, & Slusarenko A J. Allicin: Chemistry and biological properties. *Molecules*. 2014; 19:12591–12618
- Cavagnaro PF, Galmarini CR. Effect of processing and cooking conditions on onion (*Allium cepa* L.) induced antiplatelet activity and thiosulfinate content. *J Agric Food Chem*. 2012;60(35):8731–7.
- Cai S, Liu J, Shi X, Hu S, Zhao L. Allicin alleviated learning and memory deficits caused by lead exposure at developmental stage. *Life Sci*. 2019; 231: 116532
- Cardoso C, Afonso C, Lourenço H, Costa S & Nunes M L. Bioaccessibility assessment methodologies and their consequences for the risk-benefit evaluation of food. *Trends in Food Sci. Technol*. 2015; 41(1): 5–23
- Chavan RD, Shinde P, Girkar K, Madage R & Chowdhary A. Assessment of Anti-Influenza activity and hemagglutination inhibition of *Plumbago indica* and *Allium sativum* extracts. *Pharmacognosy Res*. 2016; 8(2): 105-111.
- Chen JM, Sun YX, Chen JW. Potential for elimination of SAR-CoV-2 through vaccination as inspired by elimination of multiple influenza viruses through natural pandemics or mass vaccination. *J Med Virol*. 2020;0–2.

- Chen LY, Chen Q, Zhu XJ, Kong DS, Wu L, Shao JJ, et al. Diallyl trisulfide protects against ethanol-induced oxidative stress and apoptosis via a hydrogen sulfide-mediated mechanism. *Int Immunopharmacol.* 2016;36:23–30
- Cheng B, Li T. Discovery of alliin as a putative inhibitor of the main protease of SARS-CoV-2 by molecular docking. *Biotechniques.* 2020;69(8):1–6.
- 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 Bioproc Tech.* 2014; 7: 289–298.
- Colin-Gonzalez A L, Santana R A, Silva-Islas C A, Chanez- Cardenas M E, Santamaria A, Maldonado P D. The antioxidant mechanisms underlying the aged garlic extract and S-allylcysteine-induced protection. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012: 907162
- Colitti M, Grasso S. Nutraceuticals and regulation of adipocyte life: Premises or promises: Nutraceuticals and Regulation of Adipocyte Life. *BioFactors.* 2014; 40: 398–418
- Courraud J, Berger J, Cristol J P, Avallone S. Stability and bioaccessibility of different forms of carotenoids and vitamin A during in vitro digestion. *Food Chem.* 2013; 136(2): 871–877.
- Dai J, Chen Y, Jiang F. Allicin reduces inflammation by regulating ROS/NLRP3 and autophagy in the context of *A. fumigatus* infection in mice. *Gene.* 2020;762:145042.
- Daneshmandi S, Hajimoradi M, Ahmadabad HN, Hassan ZM, Roudbary M, Ghazanfari T. Effect of 14-kDa and 47-kDa protein molecules of aged garlic extract on peritoneal macrophages. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2011;33(1):21–7.
- Das I, Acharya A, Saha T. Protective effect of garlic in skin cancer. In V. R. Preedy (Ed.), *Handbook of diet, nutrition and the skin.* 2012 : 300–317
- De Gianni E, Fimognari C. *Anticancer Mechanism of Sulfur-Containing Compounds.* 1st ed. *Enzymes.* Elsevier Inc.; 2015;37:167–192
- Donma M M, Donma O. The effects of *Allium sativum* on immunity within the scope of COVID-19 infection. *Med. Hypotheses.* 2020; 144: 109934.
- Duhan N, Barak S. Bioactive Lipids: Chemistry & Health Benefits. *Biointerface Res Appl Chem.* 2020;10(6):6676–87.
- Dziri, S., Casabianca, H., Hanchi, B., Hosni, K. Composition of garlic essential oil (*Allium sativum* L.) as influenced by drying method. *J. Essent. Oil Res.* 2014; 26: 91–96.
- El-Magd MA, Abdo WS, El-Maddaway M, Nasr NM, Gaber RA, El-Shetry ES, et al. High doses of S-methylcysteine cause hypoxia-induced cardiomyocyte apoptosis accompanied by engulfment of mitochondria by nucleus. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:589–97.
- Elkayam A, Peleg E, Grossman E, Shabtay Z and Sharabi Y. Effects of allicin on cardiovascular risk factors in spontaneously hypertensive rats. *Isr. Med. Assoc. J.* 2013; 15(3): 170–173,.
- Emamat H, Foroughi F, Eini-Zinab H, Taghizadeh M, Rismanchi M, Hekmatdoost A. The effects of onion consumption on treatment of metabolic, histologic, and inflammatory features of nonalcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15(1):1–7.

- Foroutan-Rad M, Tappeh KH, Khademvatan S. Antileishmanial and Immunomodulatory Activity of *Allium sativum* (Garlic): A Review. *J Evidence-Based Complement Altern Med*. 2017;22(1):141–55.
- Gao S, Basu S, Yang G, Deb A, Hu M. Oral bioavailability challenges of natural products used in cancer chemoprevention. *Prog. Solid*. 2013; 25(9):1553–1574.
- Gao J, Wang L, Liu J, Xie F, Su B, Wang X. Abnormalities of Mitochondrial Dynamics in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants*. 2017; 6(25).
- Gao W, Wang W, Liu G, Zhang J, Yang J, Deng Z. Allicin attenuated chronic social defeat stress induced depressive-like behaviors through suppression of NLRP3 inflammasome. *Metab Brain Dis*. 2018; 34: 319–329.
- García-Trejo EMA, Arellano-Buendía AS, Argüello-García R, Loredó-Mendoza ML, García-Arroyo FE, Arellano-Mendoza MG, et al. Effects of Allicin on Hypertension and Cardiac Function in Chronic Kidney Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016.
- Gonzalez M E, Anthon G E, Barrett DM. Onion cells after high pressure and thermal processing: comparison of membrane integrity changes using different analytical methods and impact on tissue texture. *J. Food Sci*. 2010; 75: 426–432.
- Gorusupudi A, Bernstein P S. Macular carotenoids: human health aspects. In *Carotenoids in nutrition: Therapy, spectroscopy and technology*. 2016; pp: 59–74
- Guillamon E. Efecto de compuestos fitoquímicos del género *Allium* sobre el sistema inmune y la respuesta inflamatoria. *Ars Pharm*. 2018;59(3):185–96.
- 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).
- Hosseini A, Hosseinzadeh H. A review on the effects of *Allium sativum* (Garlic) in metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2015;38(11):1147–57.
- Iciek MB, Kowalczyk-Pachel D, Kwiecień I, Dudek MB. Effects of different garlic-derived allyl sulfides on peroxidative processes and anaerobic sulfur metabolism in mouse liver. *Phyther Res*. 2012;26(3):425–31.
- Jainarinesingh, J. Herbs that ensure good health and longevity. *West Indian Med*. 2014; 63: 90-91.
- Khodadadi E, Maroufi P, Khodadadi E, Esposito I, Ganbarov K, Esposito S, et al. Study of combining virtual screening and antiviral treatments of the Sars-CoV-2 (Covid-19). *Microb Pathog*. 2020;146
- 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.
- Kim KW, Kim Y-T, Kim M, Noh B-S, Choi W-S. Effect of high hydrostatic pressure (HHP) treatment on flavor, physicochemical properties and biological functionalities of garlic. *LWT - Food Sci. Technol*. 2014; 55: 347–354.

- Kim S, Lee S, Shin D, Yoo M. Change in organosulfur compounds in onion (*Allium cepa* L.) during heat treatment. *Food Sci. Biotechnol.* 2016; 25: 115–119.
- Kumar S. Dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase enzymes by allicin. *Indian J Pharmacol.* 2015; 47(4):444–446.
- 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.
- Lai, Kuang-Chi; Hsu S-C. Diallyl Sulfide, Diallyl Disulfide, and Diallyl Trisulfide Inhibit Migration and Invasion in Human Colon Cancer Colo 205 Cells Through the Inhibition of Matrix Metalloproteinase-2, -7, and -9 Expressions. *Environ Toxicol.* 2011;165(April):16.
- Lanzotti V, Scala F, Bonanomi G. Compounds from *Allium* species with cytotoxic and antimicrobial activity. *Phytochem Rev.* 2014;13:769-791.
- Lawson LD, Hunsaker SM. Allicin bioavailability and bioequivalence from garlic supplements and garlic foods. *Nutrients.* 2018; 10: 4–6
- Li C ling, Liu X hong, Qiao Y, Ning L ning, Li W jing, Sun Y shan, et al. Allicin alleviates inflammation of diabetic macroangiopathy via the Nrf2 and NF- $\kappa$ B pathway. *Eur J Pharmacol.* 2020;876:173052.
- Li M, Wang S, Li X, Wang Q, Liu Z, Yu T. Inhibitory effects of diallyl sulfide on the activation of Kupffer cell in lipopolysaccharide/D-galactosamine-induced acute liver injury in mice. *Journal of Functional Foods.*2019; 62: 103550.
- Li W-Q, Zhou H, Zhou M-Y, Hu X-P, Ou S-Y, Yan R-A et al. Characterization of phenolic constituents inhibiting the formation of sulfur-containing volatiles produced during garlic processing. *J. Agric. Food Chem.* 2015; 63(3): 787–794.
- Li XH, Li CY, Xiang ZG, Zhong F, Chen ZY, Lu JM. Allicin can reduce neuronal death and ameliorate the spatial memory impairment in Alzheimer's disease models, *Neurosciences (Riyadh).* 2010;15(4):237-43.
- Li XH, Li CY, Lu JM, Tian RB, Wei J. Allicin ameliorates cognitive deficits ageing-induced learning and memory deficits through enhancing of Nrf2 antioxidant signaling pathways. *Neurosci Lett.* 2012;514(1):46–50.
- Lii CK, Huang CY, Chen HW, Chow MY, Lin YR, Huang CS, et al. Diallyl trisulfide suppresses the adipogenesis of 3T3-L1 preadipocytes through ERK activation. *Food Chem Toxicol.* 2012;50(3–4):478–84.
- Lira Carrascosa A, Prieto AI, Baños A, Guillamón E, Moyano R, Jos A, Cameán AM. Safety assessment of propyl-propane-thiosulfonate (PTSO): 90-days oral subchronic toxicity study in rats. *Food Chem. Toxicol.* 2020; 144: 111612
- Lissiman E, Bhasale AL, Cohen M. Garlic for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014(11): CD006206
- Liu Y, Che TM, Song M, Lee J J, Almeida J A S, Bravo D 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.* 2013a;91(12):5668-5679.

- Liu Y, Song M, Che TM, Almeida J A S, Lee J J, Bravo D et al. Dietary plant extracts alleviate diarrhea and alter immune responses of weaned pigs experimentally infected with a pathogenic *Escherichia coli*. *J. Anim. Sci.* 2013b;91(11):5294-5306.
- Liu S-G, Rena P-Y, Wang G-Y, Yaob S-X, Hea X-J. Allicin protects spinal cord neurons from glutamate-induced oxidative stress through regulating Heat shock protein 70/inducible nitric oxide synthase pathway. *Food Funct.* 2015; 6(1): 320-329
- Llana-Ruiz-Cabello M, Gutiérrez-Praena D, Puerto M, Pichardo S, Moreno FJ, Baños A, et al. Acute toxicological studies of the main organosulfur compound derived from *Allium* sp. intended to be used in active food packaging. *Food Chem Toxicol.* 2015;82:1–11.
- Ma Y, Song D, Wang Z, Jiang J, Jiang T, Cui F et al. Effect of ultrahigh pressure treatment on volatile compounds in garlic. *J. Food Process Eng.* 2011; 34(6):1915–1930.
- Marchese A, Barbieri R, Sanches-Silva A, Daglia M, Nabavi SF, Jafari NJ et al. Antifungal and antibacterial activities of allicin: A review. *Trends Food Sci Technol.* 2016; 52: 49–56.
- Martins N, Petropoulos S, Ferreira ICFR. Chemical composition and bioactive compounds of garlic (*Allium sativum* L.) as affected by pre- and post-harvest conditions: A review. *Food Chem.* 2016;211:41–50.
- Melino S, Leo S, Papajani VT. Natural hydrogen sulfide donors from *allium* sp. as a nutraceutical approach in type 2 diabetes prevention and therapy. *Nutrients.* 2019;11(7).
- Melino S, Sabelli R, Paci M. Allyl sulfur compounds and cellular detoxification system: Effects and perspectives in cancer therapy. *Amino Acids.* 2011;41(1):103–12.
- Mellado-García P, Puerto M, Prieto A L, Pichardo S, Martín-Cameán A, Moyano R 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 Environ Mutagen.* 2016; 800-801:1-11.
- Mocayar Marón FJ, Camargo AB, Manucha W. Allicin pharmacology: Common molecular mechanisms against neuroinflammation and cardiovascular diseases. *Life Sci.* 2020;249:117513.
- Mylona K, Garcia-Cela E, Sulyok Michael A M, Magan N. Influence of Two Garlic-Derived Compounds, Propyl Propane Thiosulfonate (PTS) and Propyl Propane Thiosulfinate (PTSO), on Growth and Mycotoxin Production by *Fusarium* Species In Vitro and in Stored Cereals. *Toxins.* 2019; 11(9): 495
- Nasim SA, Dhir B, Kapoor R, Fatima S, Mahmooduzzafar Mujib A. Alliin production in various tissues and organs of *Allium sativum* grown under normal and sulfur-supplemented in vitro conditions. *Plant Cell, Tissue Organ Cult.* 2010; 101: 59–63
- Nicastro HL, Ross SA, Milner JA. Garlic and onions: Their cancer prevention properties. *Cancer Prev Res.* 2015;8(3):181–9.
- Peinado M J, Ruiz R, Echávarri A, Aranda-Olmedo I, Rubio L A. Garlic derivative PTS-O modulates intestinal microbiota composition and improves digestibility in growing broiler chickens. *Anim. Feed Sci. Technol.* 2013; 181(1-4):87–92.

- Percival SA. Aged Garlic Extract Modifies Human Immunity. *J. Nutr.* 2016; 16(2): 433-436.
- Phadatare A G, Viswanathan V, Mukne A. Novel strategies for optimized delivery of select components of *Allium sativum*. *Pharmacognosy Res.* 2014; 6(4): 334–340
- Poojary MM, Putnik P, Bursać Kovačević D, Barba FJ, Lorenzo JM, Dias DA, et al. Stability and extraction of bioactive sulfur compounds from *Allium* genus processed by traditional and innovative technologies. *J Food Compos Anal.* 2017;61:28–39.
- Putnik P, Bursać Kovačević D, Dragović-Uzelac V. Optimizing acidity and extraction time for polyphenolic recovery and antioxidant capacity in grape pomace skin extracts with response surface methodology approach. *J. Food Process. Preserv.* 2016; 40(6): 1256-1263
- Putnik P, Gabrić D, Roohinejad S, Barba FJ, Granato D, Lorenzo JM, et al. Bioavailability and food production of organosulfur compounds from edible allium species. *Innov Therm Non-Thermal Process Bioaccessibility Bioavailab Nutr Bioact Compd.* 2019;293–308.
- Quintero-Fabián S, Ortuño-Sahagún D, Vázquez-Carrera M, López-Roa RI. Alliin, a garlic (*Allium sativum*) compound, prevents LPS-induced inflammation in 3T3-L1 adipocytes. *Mediators Inflamm.* 2013;2013.
- Rahayu Lestari S, Lukiati B, Nur Arifah S, Rofiqotun Nurul Alimah A, Gofur A. Medicinal Uses of Single Garlic in Hyperlipidemia by Fatty Acid Synthase Enzyme Inhibitory: Molecular Docking. *IOP Conf Ser Earth Environ Sci.* 2019;276(1).
- Ramirez DA, Locatelli DA, Torres-Palazzolo CA, Altamirano JC, Camargo AB. Development of garlic bioactive compounds analytical methodology based on liquid phase microextraction using response surface design. Implications for dual analysis: Cooked and biological fluids samples. *Food Chem.* 2017; 215: 493–500
- Rana S V., Pal R, Vaiphei K, Sharma SK, Ola RP. Garlic in health and disease. *Nutr Res Rev.* 2011;24(1):60–71.
- Ray B, Chauhan N B, Lahiri D K. Oxidative insults to neurons and synapse are prevented by aged garlic extract and S-allyl-L-cystein treatment in the neuronal culture and APP-Tg mouse model. *J. Neurochem.* 2011; 117(3): 388–402.
- Ried K, Fakler P. Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: Mechanisms of action and clinical relevance. *Integr Blood Press Control.* 2014;7:71–82.
- Rodriguez-Mateos A, Vauzour D, Krueger CG, Shanmuganayagam D, Reed J, Calani L, et al. Bioavailability, bioactivity and impact on health of dietary flavonoids and related compounds: an update. *Arch Toxicol.* 2014;88(10):1803–53.
- Rojas P, Serrano-García N, Medina-Campos ON, Pedraza-Chaverri J, Maldonado PD, Ruiz-Sánchez E. S-Allylcysteine, a garlic compound, protects against oxidative stress in 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced parkinsonism in mice. *J Nutr Biochem.* 2011;22(10):937–44.
- Rosas-González VC, Téllez-Bañuelos MC, Hernández-Flores G, Bravo-Cuellar A, Aguilar-Lemarroy A, Jave-Suárez LF, et al. Differential effects of alliin and allicin on apoptosis and senescence in luminal A and triple-negative breast cancer: Caspase,  $\Delta\Psi_m$ , and pro-apoptotic gene involvement. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;1–16.
- Salehi B, Zucca P, Orhan IE, Azzini E, Adetunji CO, Mohammed SA, et al. Allicin and health: A comprehensive review. *Trends Food Sci Technol.* 2019;86(March):502–16.

Sánchez-sánchez MA, Zepeda-morales ASM, Carrera-quintanar L, Viveros-paredes JM, Franco-arroyo NN, Godínez-rubí M, et al. Alliin, an allium sativum nutraceutical, reduces metaflammation markers in dio mice. *Nutrients*. 2020;12(3):1–15.

Santos DI, Saraiva JMA, Vicente AA, Moldão-Martins M. Methods for determining bioavailability and bioaccessibility of bioactive compounds and nutrients. *Innovative Thermal and Non-Thermal Processing, Bioaccessibility and Bioavailability of Nutrients and Bioactive Compounds*. Elsevier Inc.; 2019. 23–54 p.

Schäfer G, Kaschula C. The Immunomodulation and Anti-Inflammatory Effects of Garlic Organosulfur Compounds in Cancer Chemoprevention. *Anticancer Agents Med Chem*. 2014;14(2):233–40.

Sharma N. Assessment of potential use of garlic (*Allium sativum*) against growth of microbes. *Int J Res Pharm Sci*. 2019;10(4):3508–15.

Shi H, Jing X, Wei X, Perez RG, Ren M, Zhang X, et al. S-allyl cysteine activates the Nrf2-dependent antioxidant response and protects neurons against ischemic injury in vitro and in vivo. *J Neurochem*. 2015;133(2):298–308.

Shi H, Jing X, Wei X, Perez R G, Ren M, Zhang X, Lou H. S-allyl cysteine activates the Nrf2-dependent antioxidant response and protects neurons against ischemic injury in vitro and in vivo. *J. Neurochem*. 2015; 133(2): 298–308.

Shi L, Lin Q, Li X, Nie Y, Sun S, Deng X, et al. Alliin, a garlic organosulfur compound, ameliorates gut inflammation through MAPK-NF- $\kappa$ B/AP-1/STAT-1 inactivation and PPAR- $\gamma$  activation. *Mol Nutr Food Res*. 2017;61(9):1–49.

Shin IS, Hong J, Jeon CM, Shin NR, Kwon OK, Kim HS, et al. Diallyl-disulfide, an organosulfur compound of garlic, attenuates airway inflammation via activation of the Nrf-2/HO-1 pathway and NF-kappaB suppression. *Food Chem Toxicol*. 2013;62:506–13.

Shirsath SR, Sonawane SH, Gogate PR. Intensification of extraction of natural products using ultrasonic irradiations-A review of current status. *Chem. Eng. Process. Process Intensif*. 2012; 53:10–23.

Sorlozano-Puerto A, Albertuz-Crespo M, Lopez-Machado I, Ariza-Romero JJ, Baños-Arjona A, Exposito-Ruiz M, et al. In vitro antibacterial activity of propyl-propane-thiosulfinate and propyl-propane-thiosulfonate derived from allium spp. Against gram-negative and gram-positive multidrug-resistant bacteria isolated from human samples. *Biomed Res Int*. 2018;2018.

Suleria HAR, Butt MS, Anjum FM, Saeed F, Khalid N. Onion: Nature Protection Against Physiological Threats. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(1):50–66.

Thuy BTP, My TTA, Hai NTT, Hie LT, Hoa TT, Loan HTP et al. Investigation into SARS-CoV-2 Resistance of Compounds in Garlic Essential Oil. *ACS Omega*. 2020; 5(14): 8312–8320.

Tobon-Velasco JC, Vazquez-Victorio G, Macias-Silva M, Cuevas E, Ali S F, Maldonado P. D et al. S-allyl cysteine protects against hydroxydopamine-induced neurotoxicity in the rat striatum: Involvement of Nrf2 transcription factor activation and modulation of signaling kinase cascades. *Free Radical Biology and Medicine*. 2012; 53(5):1024–1040.

- Tocmo R, Liang D, Lin Y, Huang D. Chemical and biochemical mechanisms underlying the cardioprotective roles of dietary organopolysulfides. *Front. in Nutrition*. 2015; 2(1).
- Tocmo R, Lin Y, Huang D. Effect of Processing Conditions on the Organosulfides of Shallot (*Allium cepa* L. *Aggregatum* Group). *J. Agric. Food Chem*. 2014; 62: 5296–5304
- Tong M, Longato L, Ramirez T, Zabala V, Wands JR, de la Monte SM. Therapeutic reversal of chronic alcohol-related steatohepatitis with the ceramide inhibitor myriocin. *Int. J. Exp. Pathol.* 2014; 95(1): 49–63.
- Trio PZ, You S, He X, He J, Sakao K, Hou DX. Chemopreventive functions and molecular mechanisms of garlic organosulfur compounds. *Food Funct*. 2014;5(5):833–44.
- Tsai CW, Chen HW, Sheen LY, Lii CK. Garlic: Health benefits and actions. *Biomed*. 2012;2(1):17–29.
- Tsai S J, Chiu C P, Yang H T, Yin M C. S-Allyl cysteine, s-ethyl cysteine, and s-propyl cysteine alleviate betaamyloid, glycative, and oxidative injury in brain of mice treated by D-galactose. *J. Agric. Food Chem*. 2011; 59(11): 6319–6326.
- Ugwu C E, Suru S M. Medicinal use and health benefits of *Allium sativum*: A comparative review of the whole extract vs bioactive constituents. In A. Haynes (Ed.), *Allium sativum* chemical constituents, medicinal uses and health benefits. 2016; pp. 15–42. New York: Nova Science Publishers, Inc.
- U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. NCI Drug Dictionary. Consultado en Agosto de 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/>.
- Vazquez-Prieto MA, Miatello RM. Organosulfur compounds and cardiovascular disease. *Mol Aspects Med*. 2010;31(6):540–5.
- Viry E, Anwar A, Kirsch G, Jacob C, Diederich M, Bagrel D. Antiproliferative effect of natural tetrasulfides in human breast cancer cells is mediated through the inhibition of the cell division cycle 25 phosphatases. *Int J Oncol*. 2011;38(4):1103–11.
- Wang H, Li X, Liu X, Shen D, Qiu Y, Zhang X, Song J. Influence of pH, concentration and light on stability of allicin in garlic (*Allium sativum* L.) aqueous extract as measured by UPLC. *J. Sci. Food Agric*. 2015: 95(9): 1838–1844.
- Wang J, Cao Y, Sun B, Wang C, Mo Y. Effect of ultrasound on the activity of alliinase from fresh garlic. *Ultrason. Sonochem*. 2011; 18(2): 534–540.
- Wang S, Ren D. Allicin protects traumatic spinal cord injury through regulating the HSP70/Akt/iNOS pathway in mice. *Mol Med Rep*. 2016;14(4):3086–92.
- Wang W, Du Z, Nimiya Y, Sukamtoh E, Kim D, Zhang G. Allicin inhibits lymphangiogenesis through suppressing activation of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor. *J Nutr Biochem*. 2016;29:83–9.
- Wang X K, Wang X, Huang J. Effects of allicin on experimental colorectal cancer in rats and its mechanism. *Product Research & Development*. 2016; 28(6): 943–948.

Wang Y Bin, Qin J, Zheng XY, Bai Y, Yang K, Xie LP. Diallyl trisulfide induces Bcl-2 and caspase-3-dependent apoptosis via downregulation of Akt phosphorylation in human T24 bladder cancer cells. *Phytomedicine*. 2010;17(5):363–8.

Wen CC, Chen HM, Yang NS. Developing Phytocompounds from Medicinal Plants as Immunomodulators. 1st ed. Vol. 62, *Advances in Botanical Research*. Elsevier Ltd.; 2012. 197–272 p.

Wu X, Cai J, Li X, Li H, Li J, Bai X et al. Allicin protects against cisplatin-induced vestibular dysfunction by inhibiting the apoptotic pathway. *Eur J Pharmacol*. 2017; 805:108–17.

Xu X, Hu P, Ma Y, Tong L, Wang D, Wu Y, et al. Identification of a pro-elongation effect of diallyl disulfide, a major organosulfur compound in garlic oil, on microglial process. *J Nutr Biochem*. 2020;78:108323.

Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin. Chim. Acta* 2013; 417: 80–84.

Yoshimoto N, Saito K. S-Alk(en)ylcysteine sulfoxides in the genus *Allium*: Proposed biosynthesis, chemical conversion, and bioactivities. *J Exp Bot*. 2019;70(16):4123–37.

Yu J, Li P. The size matters: Regulation of lipid storage by lipid droplet dynamics. *Sci. China Life Sci*. 2017; 60(1): 46–56.

Zeng Y, Li Y, Yang J, Pu X, Du J, Yang X, et al. Therapeutic Role of Functional Components in Alliums for Preventive Chronic Disease in Human Being. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2017;2017.

Zhang, Z., Lei, M., Liu, R., Gao, Y., Xu, M., Zhang, M. Evaluation of alliin, saccharide contents and antioxidant activities of black garlic during thermal processing. *J. Food Biochem*. 2015; 39(1): 39–47.

Zhao, S., Zhu, Y., Schultz, R.D., Li, N., He, Z., Zhang, Z., et al. Partial Leptin Reduction as an Insulin Sensitization and Weight Loss Strategy. *Cell Metab*. 2019; 30(4): 706–719.

Zhou, L., Guo, X., Bi, J., Yi, J., Chen, Q., Wu, X., Zhou, M. Drying of garlic slices (*Allium Sativum* L.) and its effect on thiosulfinates, total phenolic compounds and antioxidant activity during infrared drying. *J. Food Process. Preserv*. 2016: 41(1): e12734.