

## Inhibidores del NF- $\kappa$ B en la dieta y su papel en las enfermedades alérgicas

### NF- $\kappa$ B inhibitors from diet and their role in allergic diseases

Eloina Zárate Peñata<sup>1</sup>, Javier Marrugo Cano<sup>2</sup>

#### Resumen

El NF- $\kappa$ B tiene un papel central como regulador de las respuestas inflamatoria e inmune. Se encuentra en forma inactiva en el citoplasma de las células. Después de la activación de estas, el NF- $\kappa$ B se disocia de su proteína inhibidora y se transloca al núcleo, donde participa en la transcripción de genes como los de las citoquinas inflamatorias, moléculas de adhesión, inmunoglobulinas y diversos receptores presentes en células de la respuesta inmune, entre otros. Este factor de transcripción posee un grupo de inhibidores fisiológicos y no fisiológicos. Dentro de los no fisiológicos se destacan algunos presentes en la dieta, como los carotenoides y los polifenoles, que reducen su actividad como inductor transcripcional.

Diversos estudios epidemiológicos muestran que el consumo de frutas y verduras protege del desarrollo de alergias. Se ha postulado que este efecto protector se debe al contenido de polifenoles y carotenoides presentes en estos alimentos. Estos compuestos actúan en diversos niveles de la respuesta inmune de tipo alérgico. Inhibiendo las citoquinas Th2, el infiltrado de células inflamatorias en los tejidos, la síntesis de IgE y la liberación de mediadores farmacológicos, entre otras. Esto debido al efecto de estos compuestos sobre la fosforilación, ubiquitinación y degradación de diversas proteínas que participan en los procesos de inhibición y/o activación del NF- $\kappa$ B. En esta revisión analizamos aspectos moleculares del NF- $\kappa$ B y describimos inhibidores presentes en la dieta, como polifenoles y carotenoides, su papel en los procesos inflamatorios de tipo alérgico y en el desarrollo de enfermedades alérgicas.

**Palabras clave:** NF- $\kappa$ B, inhibidores, dieta, alergia, polifenoles, carotenoides.

#### Abstract

The NF- $\kappa$ B plays a central role as a regulator of the inflammatory and immune responses. It is found in inactive form in the cytoplasm of cells. After its activation, the NF- $\kappa$ B dissociates from an inhibitory protein and translocate to the nucleus where it participates in the transcription of genes such as inflammatory cytokines, adhesion molecules, immunoglobulins and various receptors on immune cells, among others. This transcription factor has a group of physiological

<sup>1</sup> Biol. cMsc. en Inmunología. Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena (Colombia).

<sup>2</sup> MD, MSc. Profesor, Instituto de Investigaciones Inmunológicas, Universidad de Cartagena (Colombia).

**Correspondencia:** Javier Marrugo Cano. Campus, Zaragocilla, Edif. Biblioteca, 1er piso. Cartagena (Colombia). 3165222770, 57-5-6698491. [jmarrugoc@unicartagena.edu.co](mailto:jmarrugoc@unicartagena.edu.co).

*and non-physiological inhibitors. Among the non-physiological, those present in the diet such as carotenoids and polyphenols reduce their activity as a transcriptional inducer.*

*Epidemiological studies have shown that consumption of fruits and vegetables protect against development of allergies. It has been postulated that this protective effect is due to polyphenol and carotenoids present in those foods. These compounds act at various levels of the allergic immune response. Inhibiting Th2 cytokines, inflammatory cell infiltration into tissues, IgE synthesis and the release of pharmacological mediators among others. This is due to their effect on phosphorylation, ubiquitination and degradation of various proteins involved in the processes of inhibition and/or activation of NF- $\kappa$ B.*

*In this review, we analyze molecular aspects of NF- $\kappa$ B and described inhibitors present in the diet, such as polyphenols and carotenoids, their role in allergic inflammatory process and the development of allergic diseases.*

**Keywords:** NF- $\kappa$ B, inhibitor, diet, allergies, polyphenols, carotenoids.

## INTRODUCCIÓN

El NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor  $\kappa$ B, por sus siglas en inglés) es un factor de transcripción ubicuo de la familia Rel, descrito por David Baltimore hace tres décadas, como modulador de la transcripción de las cadenas ligeras kappa de las inmunoglobulinas en los linfocitos B, de allí su nombre (1).

En los mamíferos se han descrito cinco subunidades de proteínas: RelA (p65), RelB, c-Rel, NF- $\kappa$ B1(p50) y NF- $\kappa$ B2(p52), que pueden homo y heterodimerizar formando combinaciones múltiples, aunque el dímero prototípico es el formado por p65 y p50. Estos miembros se caracterizan por que comparten un segmento de ~ 300 residuos de aminoácidos altamente conservados en el extremo N-terminal. Este segmento, denominado región de homología Rel (RHD), está constituido por dos dominios de tipo inmunoglobulina (Ig) responsables de la dimerización, la interacción con I $\kappa$ B y la unión al ADN. RelA (p65), RelB y c-Rel poseen en su secuencia un dominio de transactivación (TAD), por lo que son estos tres miembros los únicos que pueden actuar a priori como factores de transcripción propiamente dichos (2). Aunque los dominios RHD y TAD posean funciones distintas, ambos pueden sufrir modificaciones

postraduccionales que pueden afectar la activación de la transcripción mediada por el NF- $\kappa$ B, así como la unión al ADN(3).

El heterodímero p65/p50, descrito como una de las formas de heterodímeros más abundantes, se encuentra en el citoplasma en un complejo con proteínas inhibitoras específicas de la familia I $\kappa$ B, en particular I $\kappa$ B $\alpha$ . La inhibición y restricción de este factor de transcripción se produce por la interacción de la secuencia PEST C-terminal de I $\kappa$ B con la secuencia de señales de localización nuclear de la subunidad p65, y se cree que están relacionados con la degradación de proteínas para inhibir la unión de NF- $\kappa$ B al ADN. Posterior al proceso de activación, que puede ser inducido por una variedad de estímulos como agentes patógenos (bacterias, virus), citoquinas inflamatorias y agentes que producen daño celular, se transloca al núcleo y se une a secuencias específicas en las regiones promotoras de los genes involucrados en procesos celulares, como la proliferación, diferenciación, adhesión celular, inflamación y apoptosis(4).

El NF- $\kappa$ B controla la transcripción de genes relacionados con la inmunidad y la inflamación. Entre los genes controlados por este

factor se encuentran los de las cadenas livianas de las Igs, el del receptor de los linfocitos T (TCR), los del MHC clase I y los de las citoquinas, como la GM-CSF, IL-6, IL-2, TNF- $\alpha$ , entre otros (5). De otra parte, algunos virus, como el VIH, poseen sitios de unión para NF- $\kappa$ B que controlan la expresión de genes virales, lo cual contribuye en la replicación y patogenicidad de este virus (6) (figura 1). En relación con el proceso inflamatorio de tipo alérgico, después de la exposición al alérgeno este factor de transcripción se activa de forma rápida y temprana (7), aumentando la transcripción de genes que codifican para moléculas que participan en este proceso, como los genes RANTES, eotaxina-1 (CCL-11), eotaxina-3 (CCL-26) potentes quemoquinas que atraen eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos Th2 mediante la unión a su receptor CCR3, lo cual contribuye en la patogénesis de las enfermedades alérgicas de las vías respiratorias (asma y rinitis), de la piel (dermatitis atópica), en la enfermedad inflamatoria intestinal y la hipersensibilidad alérgica gastrointestinal (8).

En diversos estudios epidemiológicos se ha relacionado un alto consumo de frutas y verduras con un menor riesgo a padecer enfermedades alérgicas como el asma y la rinitis (9). Además, los compuestos antioxidantes reducen el riesgo de dermatitis atópica (10). Diversos estudios sugieren que este efecto podría ser debido al alto contenido de polifenoles y carotenoides en estos alimentos. Recientemente se ha podido demostrar en algunos alimentos como el té verde, la uva, el vino tinto, el tomate y la cúrcuma, entre otros, que poseen actividades inhibitorias del NF- $\kappa$ B mediante diversos mecanismos, como la inhibición de la fosforilación del I $\kappa$ B, la ubiquitinación de los inhibidores (I $\kappa$ B) y la degradación de algunas de las proteínas implicadas en la activación del NF- $\kappa$ B (11–15). Estos compuestos han sido probados en modelos animales de enfer-

medades como asma, rinitis y dermatitis inducidas con alérgenos, así como alergia a los alimentos, y han demostrado sus efectos antiinflamatorios (16), antiasmáticos (17) y antialérgicos (18) y mejorado los síntomas por medio de la reducción del infiltrado de células proinflamatorias, citoquinas Th2, y en el caso del asma, inhibiendo el remodelamiento del tejido y la hiperreactividad bronquial.

## INHIBIDORES DEL NF- $\kappa$ B

La actividad transcripcional del NF- $\kappa$ B está regulada por un grupo de proteínas inhibitoras fisiológicas que controlan su actividad y un gran número de inhibidores no fisiológicos de productos naturales, como los polifenoles y carotenoides, que afectan el proceso de activación y la translocación nuclear para la transcripción de genes específicos.

### Inhibidores fisiológicos

Algunos inhibidores fisiológicos del NF- $\kappa$ B pertenecen a la familia de I $\kappa$ Bs. En los mamíferos se han descrito los siguientes miembros de I $\kappa$ B: I $\kappa$ B $\alpha$ , I $\kappa$ B $\beta$ , I $\kappa$ B $\gamma$ , Bcl-3, I $\kappa$ B $\epsilon$ , I $\kappa$ B $\zeta$ , el precursor de la proteína p100 y p105 (tabla 1), que tienen en común su estructura tridimensional y se distinguen por el número de repeticiones de anquirina que median su interacción con RHD del dímero NF- $\kappa$ B (19). Estos inhibidores fisiológicos funcionan de forma diferente en la regulación del NF- $\kappa$ B; las proteínas individuales I $\kappa$ B se asocian preferentemente con un subconjunto particular de dímeros NF- $\kappa$ B. I $\kappa$ B $\alpha$  e I $\kappa$ B $\beta$  son principalmente los inhibidores c-Rel y de los complejos que contienen p65. I $\kappa$ B $\alpha$  tiene una mayor afinidad por el complejo p65/p50 que para p65/p65 (3). RelB se une exclusivamente a p100, mientras que Bcl-3

preferentemente se asocia con homodímeros de p50 y p52 (20).

Las  $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$  e  $\text{I}\kappa\text{B}\beta$  son la isoformas de las proteínas inhibidoras que se encuentran prácticamente en todos los tipos celulares, y por ello regulan la mayor parte de los efectos de NF- $\kappa$ B(21). Las estructuras cristalográficas de  $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$  e  $\text{I}\kappa\text{B}\beta$  unidas a los dímeros p65/p50 o p65/c-Rel revelan que la proteína inhibitoria  $\text{I}\kappa\text{B}$  enmascara solo la secuencia de localización nuclear (SLN) de p65, mientras que la SLN de p50 permanece libre(22). Además, hay señales accesibles nucleares de exportación (NES) en  $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$  y p65 que conducen a una interacción constante del complejo NF- $\kappa$ B/ $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$  entre el citoplasma y el núcleo, con predominio en el citoplasma(23). Este equilibrio dinámico entre la señal de localización citosólica y nuclear se altera tras la degradación de  $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ , dando lugar a una localización preferentemente nuclear de los dímeros NF- $\kappa$ B(3).

### Inhibidores no fisiológicos

Cerca de 750 inhibidores del NF- $\kappa$ B han sido identificados y clasificados de acuerdo con su naturaleza y al bloqueo de la vía de señalización del NF- $\kappa$ B (tabla 2). Esta clasificación incluye una variedad de moléculas naturales y sintéticas. Dentro de estos componentes se encuentran antioxidantes, péptidos, proteínas celulares, microbianas, fúngicas, virales, complejos inorgánicos y oligodeoxinucleótidos sintéticos (ODNs)(24).

Estas moléculas en general actúan como inhibidores no fisiológicos de la inducción del NF- $\kappa$ B, aunque algunas actúan como inhibidores de la vía general de inducción de NF- $\kappa$ B, otras inhiben vías específicas para inducir su activación. Además, algunos compuestos parecen apuntar en múltiples pasos en la vía de activación de este factor de transcripción.

Estos inhibidores actúan sobre la señalización del NF- $\kappa$ B de la siguiente forma: corriente arriba de IKK (por ejemplo, en un receptor o adaptador); directamente en el complejo IKK o fosforilación  $\text{I}\kappa\text{B}$ ; ubiquitinación o degradación proteasomal de  $\text{I}\kappa\text{B}$ ; translocación nuclear de NF- $\kappa$ B; unión de NF- $\kappa$ B al ADN; y transactivación de genes dirigida por el NF- $\kappa$ B (25).

### INHIBIDORES DEL NF- $\kappa$ B EN LA DIETA

Muchos alimentos, como frutas, verduras, algunas bebidas y las especias, son excelentes fuentes de fibra, vitaminas y minerales, pero también contienen una amplia variedad de compuestos biológicamente activos, como polifenoles y tetraterpenoides (tabla 3), que tienen efectos inhibitorios de la actividad del factor de transcripción NF- $\kappa$ B.

Los polifenoles son clasificados principalmente con base en su estructura química; la unión de uno o más grupos hidroxilo al anillo aromático (grupos fenol) que los distingue de otros compuestos químicos. Los ácidos fenólicos, flavonoides, lignanos hidroxicinámico y estilbenos son las principales clases de polifenoles que se encuentran comúnmente y han sido bien caracterizados. Son de origen natural, se encuentran en los vegetales, frutas, verduras, frutos secos, semillas, tallos, flores, raíces, corteza, el chocolate negro, té, aceite de oliva, vino y café, por tanto, son sustancias comunes en la dieta diaria y están siendo estudiadas activamente como tratamientos potenciales para enfermedades inflamatorias y de tipo alérgico(26).

Otros compuestos presentes en la dieta que han tenido importancia en el tratamiento terapéutico son los carotenoides. Los carotenoides son pigmentos liposolubles de color intenso, sintetizados por las plantas y microorganismos y son responsables del color rojo de los tomates

y el color naranja de las zanahorias y se consideran que son beneficiosos para la salud(27).

### **Polifenoles y carotenoides en la activación del NF- $\kappa$ B**

Varios estudios se han enfocado en evaluar el efecto que tiene el consumo de alimentos ricos en polifenoles y carotenoides en la actividad del NF- $\kappa$ B; por ejemplo, el vino tinto y el cacao inducen una reducción en la activación de NF- $\kappa$ B(12,28).

Entre los compuestos bioactivos extraídos de los alimentos y que cuentan con estudios acerca de su mecanismo de acción se encuentra la curcumina, pigmento amarillo naranja responsable del color del curry y de la mostaza. Este se obtiene a partir del rizoma de la planta *Cúrcuma longa*. Esta es usada regularmente en la dieta de algunos países, particularmente en India y China, en preparaciones medicinales o como un agente colorante para los alimentos. La curcumina está implicada en la regulación de diversas dianas moleculares, debido a que inhibe la fosforilación y degradación de NS- $\kappa$ B y la translocación al núcleo de la subunidad p65 del NF- $\kappa$ B. Aunque el blanco exacto no se conoce, este compuesto interfiere con la fosforilación de I $\kappa$ B $\alpha$  corriente arriba de la ruta de activación del NF- $\kappa$ B(29). En células epiteliales se ha evaluado su mecanismo de acción en la expresión de genes de citoquinas proinflamatorias, inhibiendo ICAM-1 e IL-8, así como la actividad de unión del NF- $\kappa$ B al ADN, translocación nuclear de RelA, la degradación I $\kappa$ B $\alpha$ , la fosforilación en serina 32 de I $\kappa$ B y la actividad del complejo IKK(30).

Por otro lado, Navarrete y cols. demostraron que el extracto acuoso de tomate y el ácido ferúlico tienen un efecto inhibitorio sobre la producción de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  en macrófagos activados con LPS. Este efecto es debido a la

acción de varios polifenoles presentes en el tomate y que tienen un efecto antiinflamatorio. Uno de estos compuestos es el ácido ferúlico, que también inhibe la expresión de estas citoquinas, debido a la inhibición de la activación del NF- $\kappa$ B, por lo que se concluye que el consumo del tomate podría ser beneficioso en la prevención de la aparición de enfermedades como la diabetes y las enfermedades cardiovasculares o mitigar sus efectos(15).

Otros compuestos bioactivos de polifenoles, como: epigallocatequina-3-Galato del té verde, 6-gingerol del jengibre, resveratrol de la piel de la uva, procianidinas (semilla de uva), fisetina, luteolina y quercetina, inhiben la actividad del NF- $\kappa$ B inducida por diversos estímulos, como: TNF- $\alpha$ , LPS, ionóforo de calcio, PMA, 12-O-tetradecanoil forbol-13-acetato en líneas celulares y en modelos de animales. Algunos de estos estudios demuestran la inhibición de la fosforilación, degradación de I $\kappa$ B $\alpha$ , la translocación al núcleo de la subunidad p65, la actividad de unión del NF- $\kappa$ B al ADN y la actividad del NF- $\kappa$ B por supresión de subunidades del complejo IKK. Un resumen de estos polifenoles y sus mecanismos de acción se pueden ver en la (tabla 4 y la figura 2). De otra parte, los carotenoides también han mostrado tal efecto; por ejemplo, el beta caroteno inhibe la actividad del NF- $\kappa$ B(31). El licopeno y luteína de un extracto de tomate en células endoteliales [EA.hy926 y células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC)] inhiben la expresión de moléculas de adhesión celular: ICAM-1, VCAM-1 y la translocación nuclear del NF- $\kappa$ B, así como la ubiquitinación de I $\kappa$ B $\alpha$ (32). También el licopeno inhibe la expresión de citoquinas proinflamatorias y quemoquinas (IL-6 y MCP-1), y confirman la participación del NF- $\kappa$ B en la inflamación, puesto que el licopeno modula la fosforilación de IKK $\beta$  en adipocitos humanos (33)(figura 2).



## PAPEL DE LOS INHIBIDORES DEL NF- $\kappa$ B DE LA DIETA EN LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

Las enfermedades alérgicas como el asma, la rinitis y la dermatitis atópica son un problema de salud mundial, cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años(34,35). Estas enfermedades son complejas, ya que en ellas intervienen factores genéticos y ambientales. Además, son responsables de una disminución notable en la calidad de vida de las personas que las padecen. Conjuntamente, estas enfermedades generan enormes costos a los servicios de salud de algunos países, por ser en su mayoría crónicas y requerir una medicación constante(36–38). En la actualidad el tratamiento de estas enfermedades se hace a base de inmunosupresores, antihistamínicos y esteroides(39-41). Aunque estas drogas de síntesis química son eficaces cuando se toman durante largos períodos de tiempo, pueden tener efectos adversos, tales como retraso en el crecimiento, la diabetes, la hipertensión, cataratas y osteoporosis(42) Por lo tanto, la búsqueda segura de ingredientes derivados de alimentos con efectos sobre las enfermedades alérgicas es prometedor como moduladores de la respuesta inmune.

### Inhibidores de NF- $\kappa$ B en Asma y Rinitis alérgica

El asma y la rinitis alérgica son enfermedades inflamatorias en la que participan y tienen un papel central en su patogénesis los linfocitos Th2. Estos por intermedio de sus citoquinas, como la IL-4, IL-5 y IL-13, inducen la producción de anticuerpos IgE, la eosinofilia y la producción de moco por parte del epitelio de las vías respiratorias; además en el caso del asma se producen alteraciones estructurales de las vías respiratorias(43).

Los resultados de diversos estudios epidemiológicos indican que un alto consumo de frutas y verduras puede proporcionar protección contra el asma y la rinitis alérgica(44).

Un estudio de casos y controles basado en la población sugiere que la ingesta alimentaria de tres principales subclases de flavonoides (flavonas, flavonoles y catequinas) protegen contra el asma o la producción de esputo crónico(45). Otro estudio de corte transversal demostró que los nutrientes antioxidantes, como los carotenoides, tocoferoles y vitamina C, en el plasma protegen contra la rinitis alérgica y la sensibilización alérgica en la edad adulta(46).

Además, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, demostraron el efecto antialérgico de un extracto de tomate en 33 pacientes con rinitis alérgica perenne, y mejoró de manera segura los síntomas nasales como: estornudos, rinorrea y obstrucción nasal(9), y el consumo de té verde del cultivar 'Benifuuki' reduce los síntomas de la polinosis de cedro japonés (PCJ) y tiene un potencial como una medicina complementaria/alternativa para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional(47).

Por otro lado, en un ensayo paralelo, aleatorizado y controlado se investigaron los efectos de una dieta basada en frutas y verduras con un alto poder de antioxidantes en comparación con los de una dieta baja en antioxidantes, con o sin suplementación de licopeno (extraído de tomate), en adultos asmáticos, y demostraron que la dieta baja en antioxidantes conduce a una reducción en la función pulmonar y un mayor riesgo de exacerbación del asma, asociada con evidencia de aumento de la inflamación sistémica en comparación con una dieta alta en antioxidantes y sugieren

que las modificaciones en la dieta pueden estar actuando en las vías inflamatorias(48).

En diversos estudios de intervención en modelos animales alérgicos se ha podido demostrar el efecto antialérgico y antiinflamatorio de polifenoles y carotenoides, así como de dietas con un alto contenido de estos compuestos. En un estudio reciente en modelo murino de rinitis alérgica inducido con ovoalbúmina (OVA), y de alimentación suplementada con jengibre en polvo al 2 %, en los animales se disminuyó de manera significativa los síntomas de rinitis alérgica. Además de la disminución de los niveles de IgE específica a OVA en el plasma y del número de mastocitos en la mucosa nasal(18). De otra parte, la alimentación suplementada con extracto concentrado de tomate, que proporciona una fuente rica de licopeno, demostró tener un efecto supresor de la respuesta Th2 y la eosinofilia en un modelo murino de asma alérgica inducido con OVA(49).

Otras investigaciones han demostrado los beneficios de diversos polifenoles administrados por vía oral o inyectados por vía intraperitoneal (i.p), intranasal (i.n) en modelos de animales con asma y rinitis alérgica; por ejemplo, Karaman y cols. evaluaron el efecto antiinflamatorio de la curcumina en el asma crónica comparada con la dexametasona(16). De otra parte, la curcumina aplicada por vía intranasal redujo la inflamación peribronquial por inhibición del reclutamiento de células inflamatorias. También redujo eficazmente el engrosamiento de la pared de la vía aérea, la acumulación de colágeno, la metaplasia de células caliciformes, la hipersecreción de moco, citoquinas Th2 (IL-4, IL-5) y los niveles de IgE específica a OVA en el plasma; se concluyó que este agente terapéutico intranasal es eficaz en el asma crónica atenuando efectivamente los cambios estructurales e inflamatorios observados en las vías respiratorias como re-

sultado de la inflamación alérgica(50). En otro estudio similar estos autores demostraron que la curcumina tiene un efecto protector porque puede mantener la integridad estructural de las vías aéreas(51).

La administración oral de resveratrol, un estilbeno polifenólico, tiene un efecto anti-inflamatorio y antiasmático al inhibir la producción de citoquinas Th2, tales como IL-4 e IL-5 en el plasma y en el líquido de lavado broncoalveolar (LBA). También, suprime eficazmente la eosinofilia, la hipersecreción de moco e hiperreactividad de las vías respiratorias; su eficacia fue similar a la de la dexametasona(17). Recientemente este mismo compuesto mostró su efecto terapéutico en un modelo murino de asma alérgica inducido por ácaro, y demostró que modula significativamente el medio ambiente pulmonar de citoquinas en LBA en comparación con el entorno en ratones tratados con dexametasona. En los estudios histopatológicos pulmonares utilizando hematoxilina y eosina y tinción con tricrómico de Masson se observó que este compuesto inhibía la infiltración de células inflamatorias y el remodelamiento de las vías respiratorias en comparación con los tratados con el glucocorticoide(52). También la luteolina, que es una flavona administrada por vía oral, alivia la hiperreactividad bronquial y la broncoconstricción inducida por el antígeno (OVA) en ratones con asma(53).

### **Inhibidores de NF-kB en Dermatitis atópica**

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que se caracteriza por un prurito intenso, áreas de eritema, descamación y pérdida de la superficie de la piel. Las citoquinas de tipo Th2 y la apoptosis de los queratinocitos desempeñan un papel importante en su patogénesis. En la patogénesis de la DA hay una ruptura de la barrera

epitelial, con alteración en la expresión de proteínas importantes en el mantenimiento de la unión intercelular como la Claudina-1 y de la humectación cutánea como la Filagrina (FLG). La permanente activación de los queratinocitos permite la producción de diversos mediadores, como IL-25, IL-33, y linfopoyetina estromal tímica (TSLP) que promueven la respuesta inmune de tipo Th2(54). Además, la apoptosis desregulada de estas células juega un papel importante en la patogénesis de la DA, debido a que causa espongiosis y el edema intercelular, que conllevan al deterioro de la integridad epitelial(55).

Los antioxidantes como  $\beta$ -caroteno y vitamina E, pero no la vitamina C, reducen el riesgo de DA, por lo que sugieren que un mayor estatus nutricional de antioxidantes tiene importantes implicaciones para la intervención nutricional en la DA entre los niños (10).

Inicialmente en ratones NC/Nga se ha demostrado que el tratamiento tópico con Epigallocatequina-3-galato (EGCG) mejora los signos clínicos de la piel, tales como eritema, edema, descamación y excoriación similar a una dermatitis atópica inducida por un extracto de *Dermatophagoides pteronyssinus*. Histológicamente, el tratamiento tópico EGCG disminuyó notablemente la hiperplasia epidérmica, y la infiltración de células mononucleares y eosinófilos en la dermis de las lesiones de la piel. También se redujo notablemente el número de células TCD4+, y concluyeron que la aplicación tópica de EGCG tiene un efecto antiinflamatorio mediante la inhibición de la sobreexpresión del ARNm del factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF) y otras citoquinas Th1 (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) que están relacionadas con la desregulación inmune en la patogénesis de la DA(56).

El resveratrol mejora las lesiones similares a la dermatitis atópica, como la inducida

por 2,4-dinitrofluorobenceno, al inhibir la expresión de IL-25, IL-33, TSLP y la caspasa-3, y ha demostrado un efecto beneficioso sobre la inflamación y la apoptosis en un modelo murino de DA(57). Por otro lado, se ha demostrado que el tratamiento con astaxantina (AST) en ratones NC/Nga con DA inducida por ácaros reduce la gravedad de la irritación de la piel y mejora los síntomas de la dermatitis, el prurito y disminuye los niveles de la IgE sérica, del número de eosinófilos totales y los mastocitos desgranulados en la piel de estos animales. De otra parte, los niveles de expresión del ARNm, la eotaxina, MIF, IL-4, IL-5 y L-histidina descarboxilasa se redujeron de manera significativa en la piel de estos ratones. Estos resultados sugieren que AST mejora la dermatitis y prurito por medio de la inhibición de las moléculas inflamatorias(58).

### **Inhibidores de NF- $\kappa$ B en la alergia a los alimentos**

La alergia alimentaria se define como una reacción adversa inmunológica a proteínas de la dieta. En la actualidad se considera un importante problema de salud pública y una epidemia en los países desarrollados en los que su prevalencia se estima que se aproxima al 10 % (59,60), y afecta a un 6 % de los niños y un 4 % de la población adulta.

El desarrollo de nuevos enfoques para prevenir la enfermedad es de gran importancia para la salud pública porque evitar el alérgeno es actualmente la única forma disponible para la prevención de la alergia a los alimentos; por tal razón algunos estudios han demostrado que la ingesta de varios compuestos presentes en la dieta podrían prevenir el desarrollo de la alergia a los alimentos(61,62) IgG1, and IgG2a were inhibited in mice fed ad libitum on a diet high in alpha- or beta-carotene compared to the control mice when orally sensitized to OVA.



High alpha- and beta-carotene diets inhibited the immediate reduction in body temperature and rise in serum histamine associated with active systemic anaphylaxis in OVA-sensitized B10A mice. After re-stimulation with OVA in vitro, the production of T-helper 2-type cytokines by splenocytes from mice fed a diet high in carotenoids was lower than in control mice. Furthermore, the proportion of CD4(+).

Los efectos de una dieta alta en carotenoides fueron investigados en ratones B10A sensibilizados por vía oral a la OVA, en los que mostraron un efecto inhibitorio sobre los niveles séricos de IgE, IgG1 e IgG2a. Además evaluaron el efecto *In vitro* en la producción de citoquinas Th2 de esplenocitos, y encontraron una menor producción de estas citoquinas en ratones alimentados con una dieta alta en carotenoides. Además, la proporción de células T CD4+ CD103+ en las placas de Peyer fue significativamente menor que en los ratones control. Estos resultados sugieren que un aumento de la ingesta oral de carotenoides inhibe la producción de anticuerpos IgE e IgG1, las respuestas anafilácticas inducidas por el antígeno y la inhibición de la activación de células T específicas en el sistema inmune de la mucosa, lo cual ayuda a prevenir el desarrollo de las alergias(61).

Okada y cols. investigaron el efecto del resveratrol en un modelo murino de alergia a alimentos con OVA, y demostraron que los ratones alimentados con una dieta estándar suplementada con resveratrol al 0,01 % durante 5 semanas mostraban una disminución en la reacción anafiláctica, producción de IgE sérica específica a OVA, producción de IL-13 e IFN- $\gamma$  a partir de esplenocitos y células de ganglio linfático mesentérico en comparación con los controles, lo cual previene el desarrollo de la alergia a alimentos(62).

## CONCLUSIONES

Algunas dietas contienen un gran número de moléculas con capacidad para bloquear la actividad transcripcional del NF- $\kappa$ B, y suprimen muchos de los genes que codifican las proteínas de la respuesta inflamatoria.

Los estudios epidemiológicos sugieren que consumir una dieta adecuada rica en alimentos con alto contenido de polifenoles y carotenoides es una buena estrategia para prevenir el desarrollo de enfermedades inflamatorias como las alérgicas. Sin embargo, falta estudios en humanos que permita evaluar de forma controlada el alcance de esta medida y definir la cantidad requerida para el efecto preventivo.

Existe evidencia experimental y clínica del efecto antiinflamatorio de moléculas presentes en la dieta, como polifenoles y carotenoides.

Entre los mecanismos por medio del cual estas moléculas ejercen su efecto anti-inflamatorio se encuentra la inhibición de la translocación al núcleo del NF- $\kappa$ B.

Existe evidencia experimental que polifenoles y carotenoides actúan a diferentes niveles en la respuesta inmune de tipo alérgico.

**Agradecimientos:** A Colciencias, a la Universidad de Cartagena y a los profesores del Instituto de Investigaciones Inmunológicas de esta institución por la lectura crítica de este manuscrito, el cual fue el seminario I del estudiante E.Z.P.

**Conflicto de intereses:** ninguno declarado por los autores.

**Financiación:** Colciencias, Código 1-11-10-05-058-00000, contrato N°2013-0037.

## REFERENCIAS

1. Sen R, Baltimore D. Inducibility of  $\kappa$  immunoglobulin enhancer-binding protein NF- $\kappa$ B by a posttranslational mechanism. *Cell*. 1986;47(61). Sen R, Baltimore D. Inducibility of  $\kappa$  immunoglobulin enhancer-binding protein NF- $\kappa$ B by a posttranslational mechanism. *Cell*. 1986;47:921-8.
2. Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF- $\kappa$ B. *Genes Dev*. 2004;18:2195-224.
3. Hayden MS, Ghosh S. Shared Principles in NF- $\kappa$ B Signaling. *Cell*. 2008;132(3):344-62.
4. Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF- $\kappa$ B Family of Transcription Factors and Its Regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(4):a000034-a000034.
5. Baeuerle PA, Henkel T. Function And Activation Of Nf-Kappa-B In the Immune-System. *Annu Rev Immunol*. 1994;12:141-79.
6. Ross EK, Buckler-White A J, Rabson A B, Englund G, Martin MA. Contribution of NF-kappa B and Sp1 binding motifs to the replicative capacity of human immunodeficiency virus type 1: distinct patterns of viral growth are determined by T-cell types. *J Virol*. 1991;65(8):4350-8.
7. Oh SW, Cha JY, Jung JE, Chang BC, Kwon HJ, Lee BR et al. Curcumin attenuates allergic airway inflammation and hyperresponsiveness in mice through NF- $\kappa$ B inhibition. *J Ethnopharmacol. Elsevier Ireland*; 2011;136(3):414-21.
8. Amerio P, Frezzolini A, Feliciani C, Verdolini R, Teofoli P, De Pità O et al. Eotaxins and CCR3 receptor in inflammatory and allergic skin diseases: therapeutical implications. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2003;2(1):81-94.
9. Yoshimura M, Enomoto T, Dake Y, Okuno Y, Ikeda H, Cheng L et al. An evaluation of the clinical efficacy of tomato extract for perennial allergic rhinitis. *Allergol Interational. Elsevier Masson SAS*; 2007;56(3):225-30.
10. Oh S-Y, Chung J, Kim M-K, Kwon SO, Cho B-H. Antioxidant nutrient intakes and corresponding biomarkers associated with the risk of atopic dermatitis in young children. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:245-52.
11. Yang F, Oz HS, Barve S, de Villiers WJ, McClain CJ, Varilek GW. The green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate blocks nuclear factor-kappa B activation by inhibiting I kappa B kinase activity in the intestinal epithelial cell line IEC-6. *Mol Pharmacol*. 2001;60(3):528-33.
12. Blanco-Colio LM, Muñoz-García B, Martín-Ventura JL, Álvarez-Sala LA, Castilla M, Bustamante A et al. Ethanol beverages containing polyphenols decrease nuclear factor kappa-B activation in mononuclear cells and circulating MCP-1 concentrations in healthy volunteers during a fat-enriched diet. *Atherosclerosis*. 2007;192(2):335-41.
13. Terra X, Valls J, Vitrac X, Mérrillon JM, Arola L, Ardèvol A et al. Grape-seed procyanidins act as antiinflammatory agents in endotoxin-stimulated RAW 264.7 macrophages by inhibiting NF- $\kappa$ B signaling pathway. *J Agric Food Chem*. 2007;55(11):4357-65.
14. Ren Z, Wang L, Cui J, Huoc Z, Xue J, Cui H et al. Resveratrol inhibits NF- $\kappa$ B signaling through suppression of p65 and I kappa B kinase activities. *Pharmazie*. 2013;68(8):689-94.
15. Navarrete S, Alarcon M, Palomo I. Aqueous extract of tomato (*Solanum lycopersicum* L.) and ferulic acid reduce the expression of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in LPS-activated macrophages. *Molecules*. 2015;20(8):15319-29.
16. Karaman M, Firinci F, Cilaker S, Uysal P, Tugyan K, Yilmaz O et al. Anti-inflammatory effects of curcumin in a murine model of chronic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012;40(4):210-4.
17. Lee M, Kim S, Kwon OK, Oh SR, Lee HK, Ahn K. Anti-inflammatory and anti-asthmatic effects of resveratrol, a polyphenolic stilbene, in a mouse model of allergic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2009;9(4):418-24.
18. Kawamoto Y, Ueno Y, Nakahashi E, Obayashi M, Sugihara K, Qiao S et al. Prevention of allergic rhinitis by ginger and the molecular basis of immunosuppression by 6-gingerol

- through T cell inactivation. *J Nutr Biochem*. 2016;27:112–22.
19. aeuerle PA. I $\kappa$ B-NF- $\kappa$ B structures: AT the interface of inflammation control. *Cell*. 1998;95(6):729–31.
  20. Hoffmann A, Natoli G, Ghosh G. Transcriptional regulation via the NF- $\kappa$ B signaling module. *Oncogene*. 2006;25(51):6706–16.
  21. Lopez L., Papel de las isoformas de la proteína inhibidora I $\kappa$ B en la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. *REB*. 2004;23(4):140–8.
  22. Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF- $\kappa$ B. *Genes Dev*. 2004;18:2195–224.
  23. Malek S, Chen Y, Huxford T, Ghosh G. I $\kappa$ B $\beta$ , but not I $\kappa$ B $\alpha$ , functions as a classical cytoplasmic inhibitor of NF- $\kappa$ B dimers by masking both NF- $\kappa$ B nuclear localization sequences in resting cells. *J Biol Chem*. 2001;276(48):45225–35.
  24. Wee JH, Zhang Y-L, Rhee C-S, Kim D-Y. Inhibition of Allergic Response by Intranasal Selective NF- $\kappa$ B Decoy Oligodeoxynucleotides in a Murine Model of Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017;9(1):61.
  25. Gilmore TD, Herscovitch M. Inhibitors of NF- $\kappa$ B signaling: 785 and counting. *Oncogene*. 2006;25:6887–99.
  26. Singh A, Holvoet S, Mercenier A. Dietary polyphenols in the prevention and treatment of allergic diseases. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(10):1346–59.
  27. Merlano, A., Villanueva, D., Marrugo J. Modulación de la respuesta alérgica por los carotenoides de la dieta. *Rev Fac Med*. 2016;64(1):565–78.
  28. Vázquez-Agell M, Urpi-Sarda M, Sacanella E, Camino-López S, Chiva-Blanch G, Llorente-Cortés V et al. Cocoa consumption reduces NF- $\kappa$ B activation in peripheral blood mononuclear cells in humans. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(3):257–63.
  29. Singh S, Aggarwal BB. Activation of transcription factor NF- $\kappa$ B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). *J Biol Chem*. 1995;270(42):24995–5000.
  30. Jobin C, Bradham CA, Russo MP, Juma B, Narula AS, Brenner DA et al. Curcumin Blocks Cytokine-Mediated NF- $\kappa$ B Activation and Proinflammatory Gene Expression by Inhibiting Inhibitory Factor I- $\kappa$ B Kinase Activity. *J Immunol*. 1999;163:3474–83.
  31. Bai S-K, Lee S-J, Na H-J, Ha K-S, Han J-A, Lee H et al. beta-Carotene inhibits inflammatory gene expression in lipopolysaccharide-stimulated macrophages by suppressing redox-based NF- $\kappa$ B activation. *Exp Mol Med*. 2005;37(4):323–34.
  32. Armoza A, Haim Y, Bashiri A, Basiri A, Wolak T, Paran E. Tomato extract and the carotenoids lycopene and lutein improve endothelial function and attenuate inflammatory NF- $\kappa$ B signaling in endothelial cells. *J Hypertens*. 2013;31(3):521–9; discussion 529.
  33. Gouranton E, Thabuis C, Riollet C, Malezet-Desmoulines C, El Yazidi C, Amiot MJ et al. Lycopene inhibits proinflammatory cytokine and chemokine expression in adipose tissue. *J Nutr Biochem*. 2011;22(7):642–8.
  34. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006 Aug 26;368(9537):733–43.
  35. Dennis RJ, Caraballo L, García E, Rojas MX, Rondon M A, Pérez A et al. Prevalence of asthma and other allergic conditions in Colombia 2009-2010: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2012;12(1):17.
  36. Malone DC, Lawson K A, Smith DH, Arrighi HM, Battista C. A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;(1 Pt 1):22–7.
  37. Law AW, Reed SD, Sundry JS, Schulman K A. Direct costs of allergic rhinitis in the united states: Estimates from the 1996 medical expenditure panel survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(2):296–300.
  38. Cardell LO, Olsson P, Andersson M, Welin KO, Svensson J, Tennvall GR et al. TOTALL: High cost of allergic rhinitis - A national Swedish population-based questionnaire study. *npj Prim Care Respir Med*. 2016;26.

39. Wong R, Wong M, Robinson PD, Fitzgerald DA. Omalizumab in the management of steroid dependent Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) complicating Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2013;14(1):22–4.
40. Kim SH, Kwon JE, Kim H Bin. Successful treatment of steroid-dependent eosinophilic cellulitis with cyclosporine. *Allergy, Asthma Immunol Res*. 2013;5(1):62–4.
41. Conen S, Theunissen EL, Vermeeren A, Van Ruitenbeek P, Stiers P, Mehta MA et al. The role of P-glycoprotein in CNS antihistamine effects. *Psychopharmacology*. 2013;229(1):9–19.
42. De Benedictis FM, Bush A. Corticosteroids in respiratory diseases in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(1):12–23.
43. Pascual RM, Peters SP. Airway remodeling contributes to the progressive loss of lung function in asthma: An overview. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):477–86.
44. Tanaka T, Takahashi R. Flavonoids and asthma. *Nutrients*. 2013;5(6):2128–43.
45. Garcia V, Arts ICW, Sterne JAC, Thompson RL, Shaheen SO. Dietary intake of flavonoids and asthma in adults. *Eur Respir J*. 2005;26(3):449–52.
46. Kompauer I, Heinrich J, Wolfram G, Linseisen J. Association of carotenoids, tocopherols and vitamin C in plasma with allergic rhinitis and allergic sensitization in adults. *Allergo J*. 2006;15(2):133–5.
47. Masuda S, Maeda-Yamamoto M, Usui S, Fujisawa T. “Benifuuki” green tea containing o-methylated catechin reduces symptoms of Japanese cedar pollinosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Allergol Int*. 2014;63(2):211–7.
48. Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(3):534–43.
49. Hazlewood LC, Wood LG, Hansbro PM, Foster PS. Dietary lycopene supplementation suppresses Th2 responses and lung eosinophilia in a mouse model of allergic asthma. *J Nutr Biochem*. 2011;22(1):95–100.
50. Chauhan PS, Subhashini, Dash D, Singh R. Intranasal curcumin attenuates airway remodeling in murine model of chronic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2014;21(1):63–75.
51. Chauhan PS, Singh R. Ovalbumin-induced allergic inflammation lead to structural alterations in mouse model and protective effects of intranasal curcumin: A comparative study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;1–11.
52. Chen J, Zhou H, Wang J, Zhang B, Liu F, Huang J et al. Therapeutic effects of resveratrol in a mouse model of HDM-induced allergic asthma. *Int Immunopharmacol*. 2015;25(1):43–8.
53. Das M, Ram A, Ghosh B. Luteolin alleviates bronchoconstriction and airway hyperreactivity in ovalbumin sensitized mice. *Inflamm Res*. 2003;52(3):101–6.
54. Brandt E, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol*. 2011;2(3).
55. Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, Altnauer F, Simon HU, Graeve T et al. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest*. 2000;106(1):25–35.
56. Noh SU, Cho EA, Kim HO, Park YM. Epigallocatechin-3-gallate improves Dermatophagoides pteronissinus extract-induced atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice by suppressing macrophage migration inhibitory factor. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(9):1172–82.
57. Caglayan Sozmen S, Karaman M, Cilaker Micili S, Isik S, Arikan Ayyildiz Z, Bagriyanik A et al. Resveratrol ameliorates 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like lesions through effects on the epithelium. *PeerJ*. 2016;4:e1889.
58. Yoshihisa Y, Andoh T, Matsunaga K, Rehman MU, Maoka T, Shimizu T. Efficacy of Astaxanthin for the Treatment of Atopic Dermatitis in a Murine Model. *PLoS One*. 2016;11(3):e0152288.
59. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic.

- Vol. 22, *Pediatric Allergy and Immunology*. 2011. p. 155–60.
60. Savage J, Johns CB. Food Allergy Epidemiology and Natural History Food allergy Epidemiology Natural history Peanut Milk Egg. *Immunol Allergy Clin NA*. 2015;35(1):45–59.
  61. Sato Y, Akiyama H, Matsuoka H, Sakata K, Nakamura R, Ishikawa S et al. Dietary carotenoids inhibit oral sensitization and the development of food allergy. *J Agric Food Chem*. 2010;58(12):7180–6.
  62. Okada Y, Oh-oka K, Nakamura Y, Ishimaru K, Matsuoka S, Okumura K et al. Dietary Resveratrol Prevents the Development of Food Allergy in Mice. *PLoS One*. 2012;7(9):3–11.
  63. Park HH, Lee S, Oh JM, Lee MS, Yoon KH, Park BH et al. Anti-inflammatory activity of fisetin in human mast cells (HMC-1). *Pharmacol Res*. 2007;55(1):31–7. 64.
  64. Chen CY, Peng WH, Tsai KD, Hsu SL. Luteolin suppresses inflammation-associated gene expression by blocking NF-kB and AP-1 activation pathway in mouse alveolar macrophages. *Life Sciences*. 2007;81(23-24):1602–14.
  65. Ruiz P a, Braune A, Hölzlwimmer G, Quintanilla-Fend L, Haller D. Quercetin inhibits TNF-induced NF-kappaB transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. *J. Nutr. Nutr. inmunol*. 2007;137(5):1208–15.
  66. Myung D, Park Y, Joo S, Myung E, Chung C, Park H et al. Epigallocatechin-3-gallate Inhibits the Expression of Adhesion Molecules by Blocking Nuclear Factor Kappa B Signaling in Intestinal Epithelial Cells. *Intest. Res*. 2013;9100(4):261–7.
  67. Weng Z, Patel AB, Vasiadi M, Therianou A, Theoharides TC. Luteolin inhibits human keratinocyte activation and decreases NF-kB induction that is increased in psoriatic skin. *PLoS One*. 2014;9(2):1–8.
  68. Kim SO, Kundu JK, Shin YK, Park J-H, Cho M-H, Kim T-Y et al. [6]-Gingerol inhibits COX-2 expression by blocking the activation of p38 MAP kinase and NF-kappaB in phorbol ester-stimulated mouse skin. *Oncogene*. 2005;24(15):2558–67.
  69. Kundu JK, Shin YK, Kim SH, Surh YJ. Resveratrol inhibits phorbol ester-induced expression of COX-2 and activation of NF-kB in mouse skin by blocking Ikb kinase activity. *J. Carcinog*. 2006;27(7):1465–74.