



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

EFFECTOS INMUNOMODULADORES DE PHASEOLUS VULGARIS L.

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: PAOLA FIGUEROA ZÚÑIGA
PROFESOR GUÍA: TM. Dr. MARCELO ALARCÓN LOZANO**

TALCA-CHILE

2022

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a Dios y a la Virgen por ser mi apoyo espiritual.

A mi familia, mi mamá, mi papá y hermana por su apoyo, compañía, amor y comprensión durante momentos difíciles.

A mis mascotas, por regalarme fortaleza, alegría y paz cuando fue necesario

A mi pololo, amigos, compañeros y conocidos por hacerme entender que soy capaz de lograr todo lo que me proponga.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
3. OBJETIVOS	6
3.1 Objetivo general:	6
3.2 Objetivos específicos:	6
4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y RECOPIACIÓN DE LA INFORMACIÓN	7
5. MARCO TEÓRICO	8
5.1 Generalidades del sistema inmune	8
5.2. Respuesta inmune	10
5.2.1 Respuesta inmune innata	10
5.2.1.1 Componentes respuesta inmune innata	11
5.2.1.1.1 Neutrófilos	11
5.2.1.1.2 Monocitos y macrófagos	11
5.2.1.1.3 Eosinófilos, Basófilos y Mastocitos	13
5.2.2 Respuesta inmune adaptativa	13
5.2.2.1 Componentes respuesta inmune adaptativa	14
5.2.2.1.1 Linfocitos	14
5.2.2.1.1.1 Linfocitos T	14
5.2.2.1.1.2 Linfocitos B	15
5.2.2.1.1.3 Natural Killer	15
5.2.3 Citocinas	16
5.3 Importancia de la nutrición en el organismo	19
5.4 Importancia de la inmunomodulación en las enfermedades	21
5.5 Inmunomodulación	23
5.6 Phaseolus vulgaris L.	25

5.7 Estudios relacionados al frijol y la inmunomodulación	29
5.8. Composición nutricional de frijoles comunes	31
5.8.1 Ácidos fenólicos	32
5.8.1.1 Polifenoles.....	32
5.8.1.2 Flavonoides.....	37
5.8.1.2.1 Quercetina.....	38
5.8.2 Saponinas	45
5.8.3 Lectinas	46
5.9 Efectos inmunomoduladores de los polifenoles.....	47
5.9.1 Efectos de los polifenoles en células dendríticas.....	47
5.9.2 Efecto de los polifenoles sobre los linfocitos B y T	49
5.9.3 Efecto de los polifenoles sobre monocitos y macrófagos.....	50
5.9.4 Efecto de los polifenoles en las células Natural Killer.....	51
5.9.5 Polifenoles e inflamación	51
5.9.6 Polifenoles y receptores tipo Toll	52
5.9.7 Polifenoles y linfocitos.....	53
5.10 Polifenoles asociados a vías de señalización	56
5.10.1 Vía de señalización NF-kB.....	56
5.10.2 Vía de señalización MAPK.....	58
5.10.3 Vía de señalización del ácido araquidónico	59
5.10.4 Vía de señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/Akt).....	62
6. CONCLUSIÓN	63
7. PROPUESTA	64
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

INDICE DE TABLAS

Tabla N°1: Citocinas y sus características	17
Tabla N°2: Composición nutricional de frijoles comunes en 100 gramos de porción comestible.	27
Tabla N°2 (continuación): Composición nutricional de frijoles comunes en 100 gramos de porción comestible.	28
Tabla N°3: Contenido total de polifenoles, flavonoides y proantocianidas en frijoles comunes	40
Tabla N°4: Respuesta inmunomoduladora de polifenoles	55
Tabla N°5: Polifenoles involucrados en vías de señalización	60

INDICE DE FIGURAS

Figura N°1: Hematopoyesis	9
Figura N°2: Esquema resumen de la respuesta inmune.	18
Figura N°3: Factores de riesgo asociado a enfermedades no transmisibles	22
Figura N°4: Efectos beneficiosos de <i>Phaseolus vulgaris</i> L. para el ser humano	29
Figura N°5: Estructuras de los principales flavonoides de <i>Phaseolus vulgaris</i> L.	38
Figura N°6: Polifenoles aislados de frijol común	44
Figura N°7: Modelo propuesto de modulación dependiente de AMPK del metabolismo de células dendríticas humanas y la función inmune por carnosol y curcumina.	48
Figura N°8 Esquema resumen conclusión	63
Figura N°9 Esquema propuesta	64

1.RESUMEN

El sistema inmune corresponde al sistema de defensa del ser humano, en el cual actúan células con el fin de proteger al ser humano de agentes patógenos, ya sea bacterias, virus, entre otros. En la respuesta inmune participa tanto la respuesta inmune innata como la adaptativa.

La inmunomodulación consiste en la estimulación o la supresión del sistema inmune según la necesidad del individuo. El objetivo principal de esta revisión consistió en establecer una relación entre *Phaseolus vulgaris L* y el sistema inmune, sin embargo como tal una relación entre *Phaseolus vulgaris* e inmunomodulación no hay, por lo que se estudiaron los componentes del *Phaseolus vulgaris* principalmente los polifenoles.

Palabras claves: Inmunomodulación, *Phaseolus vulgaris L*, inflamación, polifenoles, flavonoides

2. INTRODUCCIÓN

El sistema inmune está conformado por un conjunto de órganos, tejidos, células y moléculas altamente especializadas, se define como el sistema de defensa corporal involucrado en la protección contra microorganismos patógenos (1). La serie de mecanismos utilizados para defender el organismo de los agentes infecciosos constituye la respuesta inmune, la cual puede dividirse en dos grandes ramas: inmunidad innata e inmunidad adquirida o adaptativa (2).

La inmunidad innata es la respuesta defensiva mediada por los mecanismos de protección fisiológicos y anatómicos del organismo, su principal función es impedir o limitar el acceso de antígenos, iniciando la respuesta inflamatoria para seguidamente por medio de la respuesta adquirida aislar o eliminar los microbios.

Una estrategia muy eficaz para combatir las enfermedades infecciosas es mejorar la defensa del huésped utilizando inmunomoduladores, ya sea de forma preventiva a través de vacunación o de forma terapéutica (3). Existen deficiencias significativas en el arsenal inmunosupresor de los individuos, lo que hace que las terapias inmunomoduladoras sean cruciales, ofreciendo la oportunidad de prevenir el brote de la enfermedad y la consecuente acumulación de daño (4).

Las sustancias inmunomoduladoras tienen la capacidad de modular la respuesta inmune, ya sea estimulándola o suprimiéndola. El creciente problema de la resistencia a los agentes antibióticos y quimioterapéuticos hace aún más potente el impacto benéfico que puede tener la modulación en la resolución de la enfermedad (1). En ello radica la importancia de estudiar la relación existente entre posibles sustancias inmunomoduladoras con el sistema inmune, lo cual será investigado en el cuerpo de esta investigación.

Por otra parte, es importante destacar los estudios recientes que han revelado que varios componentes de los alimentos afectan la respuesta inmunológica, entre estos se encuentra el consumo de legumbres, que está asociada a propiedades beneficiosas para el ser humano (5) los inmunomoduladores actúan sobre diversas células inmunes y sus efectos están mediados a través del sistema inmunológico intestinal y en algunos casos la microbiota intestinal. Algunos de esos componentes mejoran la respuesta inmunitaria, lo que lleva a la defensa del huésped contra la infección, mientras que otros inhiben la respuesta inmunitaria, suprimiendo el sistema inmune (6).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general:

Investigar la relación de *Phaseolus vulgaris L.* en la modulación del sistema inmune

3.2 Objetivos específicos:

1. Determinar de qué forma influye el consumo de *Phaseolus vulgaris L.* en la modulación del sistema inmune
2. Relacionar el valor nutricional de distintos tipos de *Phaseolus vulgaris L.* estableciendo un nexo entre su consumo y la salud del ser humano
3. Identificar la información más importante sobre *Phaseolus vulgaris L.* y sus componentes para el ser humano.

4. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y RECOPIACIÓN DE LA INFORMACIÓN

En esta revisión bibliográfica se busca comprender y establecer una relación entre *Phaseolus vulgaris* L y el sistema inmune con el fin de conocer las propiedades inmunomoduladoras que podría presentar. Para esto se indagó en diversas revistas de interés científico con el fin de establecer información de calidad.

Las bases de datos utilizadas fueron Scielo, PubMed, Scopus, Google académico y National Center for Biotechnology Information. Las palabras claves utilizadas para esta búsqueda fueron: “*Phaseolus vulgaris* L”, “Immunomodulation”, “poliphenoles”, “diseases”, “quercetin”, entre otros.

Se seleccionaron en su mayoría documentos que no excedieran los 10 años de antigüedad (2012-2022). Las revistas asociadas se relacionaron principalmente al área de Inmunología.

Los documentos seleccionados se organizaron según los temas investigados

- Generalidades del sistema inmune
- *Phaseolus vulgaris* L. y su composición
- Inmunomodulación

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Generalidades del sistema inmune

El sistema inmune es un complejo de órganos, tejidos, células, genes y moléculas de cuyo funcionamiento correcto depende la salud del individuo. El sistema inmune incluye los órganos primarios o centrales, que son el timo y la médula ósea, así como los órganos periféricos o secundarios tales como el bazo, ganglios linfáticos, placas de Peyer, entre otros (7).

El sistema inmune, cuenta con un repertorio muy amplio de células para desarrollar sus funciones, toda la fracción celular de la sangre deriva de un precursor común denominado célula totipotencial, localizada en la médula ósea, su característica fundamental es la autorreproducción y la diferenciación en cualquier fenotipo de la serie celular (Figura 1). Por acción de factores de crecimiento, hormonas, citoquinas e interacciones celulares a nivel del compartimiento medular, las líneas celulares se diferencian y proliferan para originar las variedades fenotípicas que conforman el sistema inmune (8).

Los leucocitos agrupan a un conjunto de tipos celulares, cuya función principal es la defensa del organismo frente a microorganismos y sustancias tóxicas. En condiciones patogénicas, la respuesta inmune puede desencadenarse frente a los propios constituyentes antigénicos, lo que significa una enfermedad autoinmune.

Desde el punto de vista funcional, el sistema inmune se puede clasificar en sistema inmune innato y adquirido, sin embargo, ambos sistemas funcionan de manera integrada, ya que se evidencia que el sistema inmune innato activa al sistema inmune adquirido en respuesta a las infecciones, y que el sistema inmune adquirido utiliza los mecanismos efectores de la inmunidad innata para eliminar los microorganismos (9).

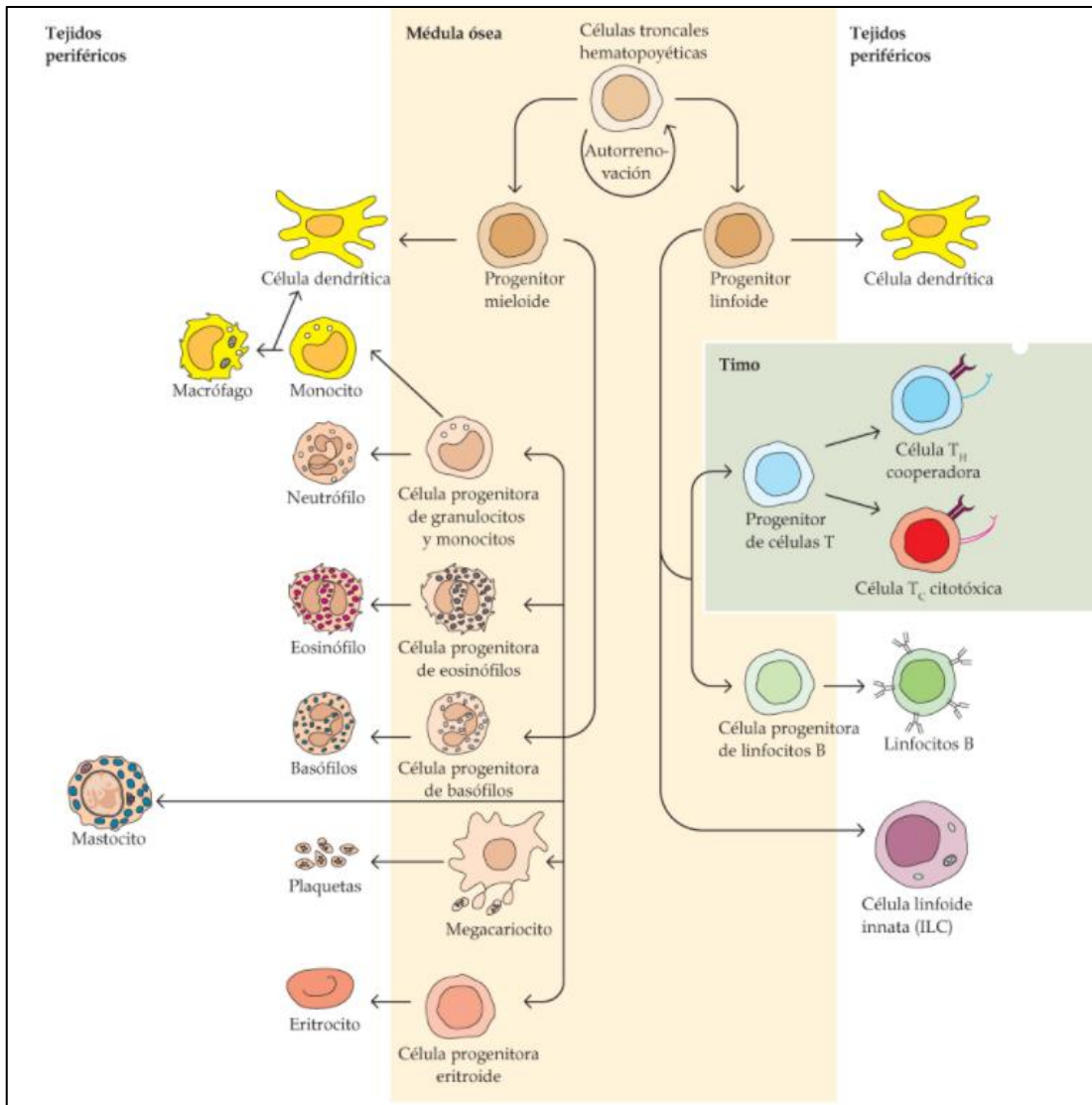


Figura N°1: Hematopoyesis. Las células troncales hematopoyéticas se renuevan automáticamente y dan lugar a células progenitoras linfoides y mieloides. La mayoría de las células inmunitarias maduran en la médula ósea y luego viajan a los órganos periféricos a través de la sangre. Tomado de Jenni Punt, et al (10).

5.2. Respuesta inmune

5.2.1 Respuesta inmune innata

Corresponde a la respuesta defensiva mediada por los mecanismos de protección fisiológicos y anatómicos normales del organismo. Su función principal es impedir o limitar el acceso de antígenos, iniciando la respuesta inflamatoria, para luego junto a la respuesta inmune adquirida aislar o eliminar los microbios (2).

Es la primera línea de defensa del huésped y posee mecanismos preexistentes que se activan de manera rápida y que preceden a la respuesta inmune adaptativa. La respuesta inmune innata responde de la misma manera frente a diferentes estímulos infecciosos y posee una especificidad limitada (9). El sistema inmune innato incluye mecanismos de defensa celular y molecular antes de que tenga lugar la infección, lo que permite responder a ella de manera rápida. Los sensores de la inmunidad innata son específicos de las estructuras comunes a grupos de patógenos relacionados, no obstante, no pueden distinguir diferencias sutiles entre ellos (11).

La respuesta inmune innata incluye barreras físicas, barreras químicas y los componentes celulares y moleculares propios del sistema inmune (12). Dentro de los componentes celulares se encuentran los granulocitos, monocitos y macrófagos, células dendríticas y las células citotóxicas naturales o natural killer. Los componentes moleculares se representan principalmente por el complemento, citocinas y proteínas de fase aguda.

5.2.1.1 Componentes celulares de la respuesta inmune innata

5.2.1.1.1 Neutrófilos

Los neutrófilos constituyen la mayoría de los leucocitos circulantes, rondando entre 50 a 70%. Posterior a la diferenciación en la médula ósea, los neutrófilos se liberan a la sangre periférica y circulan durante 7 a 10 horas antes de migrar a los tejidos, donde tienen una vida útil de unos pocos días (10).

Los neutrófilos pertenecen a la línea mieloide, se agrupan en grandes cantidades en el sitio de la infección en respuesta a las moléculas inflamatorias. Una vez en el tejido infectado, fagocitan las bacterias y secretan una gama de proteínas con efectos antimicrobianos (10).

5.2.1.1.2. Monocitos y macrófagos

Los monocitos constituyen aproximadamente el 2 al 12% de los leucocitos, es un grupo heterogéneo de células que migran en los tejidos y se diferencian en una amplia gama de células fagocíticas residentes en el tejido (10).

Los monocitos que migran a los tejidos en respuesta a la infección pueden diferenciarse en macrófagos (10), los que se identifican con distintos nombres dependiendo del tejido en donde se encuentren, por ejemplo células de microglía en el tejido nervioso central o células de Kupffer en el hígado.

Se identifican grandes poblaciones de monocitos circulantes y otras minoritarias. Las poblaciones se definen en función de la expresión de CD14 y CD16, la población CD14+ CD16- y la población CD14+ CD16+, esta última está incrementada en pacientes con inflamación aguda o con enfermedades infecciosas, es capaz de secretar TNF α tras la exposición a lipopolisacárido (13).

5.2.1.1.3 Eosinófilos, Basófilos y Mastocitos

Los eosinófilos rondan entre 1 a 3% de los leucocitos, son importantes en la defensa contra organismos parásitos multicelulares. Son células móviles que migran de la sangre a los tejidos.

Los basófilos al igual que los eosinófilos desempeñan un papel en la respuesta a los parásitos, cuando se unen a los complejos circulantes de anticuerpo/antígeno, los basófilos liberan el contenido de sus gránulos. La histamina es uno de los compuestos mejor conocidos presentes en los gránulos de los basófilos. Además, los basófilos son capaces de liberar citocinas, reclutando a otras células inmunes, tales como eosinófilos y linfocitos (10).

Los mastocitos también actúan frente a los parásitos y contribuyen a las alergias. Son liberados de la médula ósea a la sangre como células indiferenciadas y solo maduran después de dejar la sangre para una amplia variedad de tejidos, entre ellos la piel, tejidos conectivos de diversos órganos y el tejido epitelial de la mucosa del tracto respiratorio, genitourinario y digestivo; también cuenta con granulocitos en su citoplasma que contienen histamina y otras sustancias farmacológicamente activas (10).

5.2.2 Respuesta inmune adaptativa

La respuesta inmune adaptativa es específica para distintas moléculas, se caracteriza por mejorar la capacidad defensiva frente a exposiciones sucesivas. Sus principales componentes son los linfocitos B y T, que se activan frente a los antígenos, los que inducen la respuesta inmune de forma específica (9). Toda clase de molécula puede comportarse como antígeno: proteína, lípidos, ácidos nucleicos, polisacáridos, moléculas sintéticas, entre otros (2).

La respuesta inmune adaptativa puede dividirse en dos grandes ramas: inmunidad humoral e inmunidad celular (2).

La inmunidad humoral se caracteriza porque está mediada por anticuerpos o inmunoglobulinas que son producidos por los linfocitos B. Constituye el principal mecanismo de defensa frente a infecciones bacterianas. Los anticuerpos o inmunoglobulinas son polipéptidos compuestos por dos cadenas livianas y dos cadenas pesadas, poseen una región constante (Fc) que determina su clase y funciones biológicas, y una región variable (Fab) de unión al antígeno (9).

La inmunidad celular se caracteriza porque está mediada por linfocitos T, este tipo de respuesta provee mecanismos para destruir células infectadas y con ello, a los agentes infecciosos impidiendo su diseminación (9).

5.2.2.1. Componentes celulares de la respuesta inmune adaptativa

5.2.2.1.1 Linfocitos

Son las células protagonistas de la respuesta inmune adaptativa y la fuente de memoria inmunológica, representan de 20% a 40% de los leucocitos circulantes. Se dividen en tres poblaciones en base a las diferencias funcionales y fenotípicas: Linfocitos B, Linfocitos T y Células NK (10).

5.2.2.1.1.1 Linfocitos T

Constituye el principal mecanismo de defensa contra microorganismos intracelulares, tales como virus o algunas bacterias. Se divide en dos subpoblaciones principales: Linfocitos T CD4+ cuya principal función es la secreción de citocinas y Linfocitos T CD8+ que son capaces de eliminar células infectadas y tumorales (9).

Los linfocitos T expresan un receptor único de unión al antígeno, llamado receptor de linfocitos T (TCR), los receptores de los linfocitos T, solo reconocen fragmentos procesados del antígeno unidas a las proteínas de membrana celular llamadas moléculas del complejo de histocompatibilidad principal (MHC), de las cuales hay dos clases: MHC clase I y MHC clase II (10).

5.2.2.1.1.2 Linfocitos B

La función principal de los linfocitos B, es la producción de anticuerpos, que serán secretados y proporcionarán inmunidad humoral neutralizando los antígenos de los patógenos y dirigiendo contra ellos una serie de mecanismos efectores destinados a destruirlos (14). Los linfocitos B, expresan el receptor de linfocitos B (BCR), corresponde a una molécula de inmunoglobulina la cual se une al antígeno (10). Los linfocitos B, generan anticuerpos de varias clases funcionales diferentes a través de un proceso conocido como cambio de clase o de isotipo.

5.2.2.1.4. Células NK

Pertencen a la línea linfoide, producen gran cantidad de interferón gamma que potencia la función fagocítica del macrófago. Controla inicialmente infecciones virales y otros agentes a través de la secreción de perforinas y granzimas.(9) . Morfológicamente han sido definidas como linfocitos granulares grandes (15).

Son las células encargadas de la defensa frente a infecciones víricas y la eliminación de células tumorales, se caracterizan por una potente capacidad citolítica y un sistema eficiente para inducir apoptosis en las células diana (15) de forma espontánea, sin inmunización previa, es decir, son células cuyo papel efector no está restringido por la presentación antigénica en el contexto de las moléculas de histocompatibilidad clásicas de clase I o II (12).

Alteraciones en el número o función de las células NK, son responsables de numerosas patologías en los ámbitos de infecciones, tumores, autoinmunidad e inmunodeficiencias (15).

5.2.3 Citocinas

Las citocinas son proteínas o glicoproteínas de bajo peso molecular con una vida media corta, son liberadas principalmente por las células del sistema inmune (16). Las citocinas son moléculas de señalización celular y facilitan la comunicación entre las células del sistema inmune innato y adaptativo, además se encuentran involucradas dentro de múltiples procesos biológicos, regulan la inflamación, coordinan la respuesta frente a infecciones, estimulan y modulan la actividad del sistema inmune e inducen su propia síntesis y la síntesis de otras citocinas (17).

Cada citocina puede ser producida por un solo tipo de célula o por múltiples tipos de células (17) tales como neutrófilos, linfocitos T y B, células del estroma, entre otros (18). Son pleiotrópicas, es decir que tienen la capacidad para abordar múltiples objetivos y efectos fisiológicos. Su naturaleza soluble permite que las citoquinas actúen en el microambiente local o que también ejerzan su influencia de manera endocrina (18).

Las citocinas se han caracterizado como pertenecientes a uno de seis grupos según la estructura de citocinas y de sus receptores. Algunos de estos miembros se muestran en la siguiente tabla (17).

Tabla N°1: Citocinas y sus características

Familia de citocinas	Ejemplo de citocina	Característica
Interleucina 1	IL-1 α , IL-1 β , IL-RA	Inducir respuestas contra la infección que son principalmente proinflamatorias
Hematopoyetina (citocina de clase I)	IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-23, GM-CSF, G- LCR	Diversos efectos, incluye proliferación, diferenciación y secreción de anticuerpos.
Interferón	IFN- γ , IL-10	Median respuestas antivirales tempranas, apoyan la generación de células Th1
Interleucina 17	IL-17	Proinflamatorio
Quimiocinas	IL-8, Eotaxina, IP-10 (CXCL10), MCP-1(CCL2), MIP-1 α (CCL3), MIP-1 β (CCL4), RANTES (CCL5)	Mediadores proinflamatorios secundarios, promueven quimioatracción.
Factor de necrosis tumoral	TNF- α , TNF- β 1	Provoca apoptosis

Tomado de Masi A, et al (17).

A continuación, se muestra un esquema resumen de la respuesta inmune.

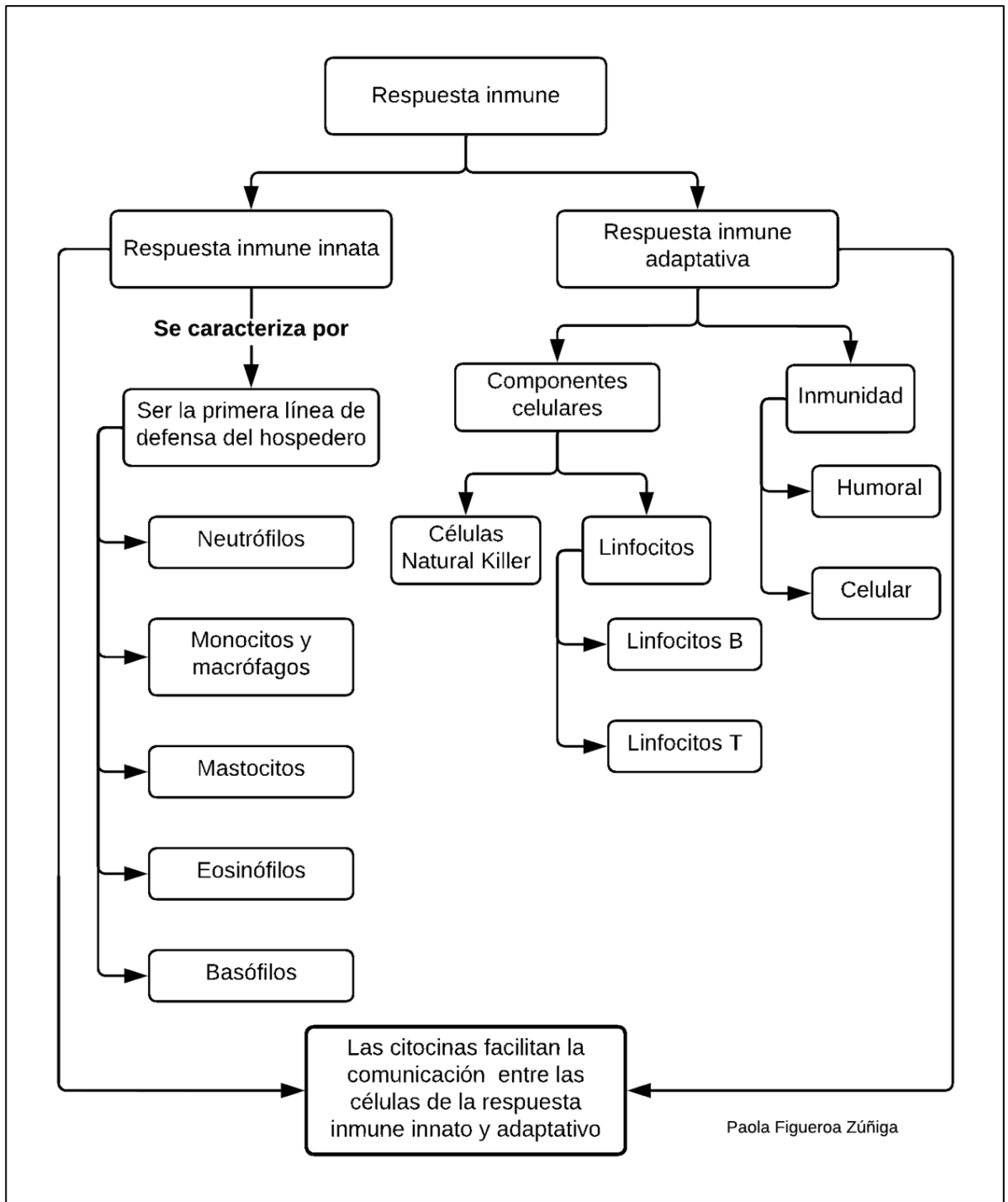


Figura N°2: Esquema resumen de la respuesta inmune. Elaboración propia.

5.3 Importancia de la nutrición en el organismo

Los alimentos y los nutrientes ejercen un rol importante en el desarrollo y preservación del sistema inmune. Un adecuado estado nutricional permite mantener y reparar los sistemas indispensables para la defensa del organismo, ya que, tejidos, células y moléculas implicadas en el funcionamiento del sistema inmune requieren un aporte energético y estructural suficiente, debido a que la producción y el recambio celular del sistema inmune tiene una alta tasa metabólica (19).

El mantenimiento y reemplazo constante de la gran población de células inmunitarias dependerá en gran medida de un suministro adecuado de energía y nutrientes, ya que la nutrición equilibrada proporciona lo necesario para el funcionamiento de un organismo, especialmente para las células altamente activas y proliferativas del sistema inmune. Los micronutrientes actúan como reguladores de las actividades enzimáticas, los procesos redox y la expresión génica; se ha observado repetidamente un bajo estado de varios micronutrientes en personas con sobrepeso y obesidad, ya que las dietas ricas en alimentos altamente procesados con alto contenido de grasa y azúcar no solo promueve el aumento de peso, sino que generalmente son pobres en vitaminas, minerales y oligoelementos (20).

Todos los micronutrientes esenciales con funciones en el metabolismo celular y la replicación son necesarios para una función inmune activa, por ejemplo, una alta proliferación de leucocitos durante una infección aguda se ve afectada por el suministro inadecuado de micronutrientes involucrados en el metabolismo energético, la síntesis de nucleótidos y el mantenimiento del DNA como folato, cobalamina, piridoxina y otras vitaminas, así como hierro, zinc, magnesio, manganeso, entre otros. El rol de los micronutrientes va más allá del mero aporte nutricional, debido a que actúan

directamente sobre las células del sistema inmunológico y pueden influir en la respuesta inmunitaria, modulándola. (20).

La EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria) reconoce que algunas vitaminas o minerales (cobre, folato, hierro, selenio, zinc o vitaminas A, B6, B12, C, D entre otras, participan en el correcto funcionamiento del sistema inmune, sin embargo, esto no significa que un aporte extra de los mismos mejore la inmunidad (21).

Además, se ha estudiado la importancia de la nutrición en relación al asma, sugiriéndose numerosos nutrientes, alimentos dietas para reducir las tasas de exacerbación, mejorar la función pulmonar y el control del asma, incluso los marcadores inflamatorios. Las directrices actuales de la GINA (Base de datos mundial sobre la implementación de la acción nutricional) establece que el uso de estrategias no farmacológicas, además de la medicación para el asma, podrían contribuir a mejorar el control de esta patología. Se recomienda que estos pacientes sigan un estilo de vida saludable; dejar de fumar, perder peso, consumir dieta rica en frutas y verduras, realización de actividad física regular para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (22).

La intervención y el asesoramiento individualizado (INC), son una terapia nutricional con prescripción dietética basada en el control de los síntomas para evitar la desnutrición, sobrenutrición o cualquier deterioro del paciente. Aún no hay suficiente evidencia sobre el cumplimiento a largo plazo, sin embargo, un INC tiene beneficios en el tratamiento de muchas enfermedades, por ejemplo, en tipos de cánceres y su estadio. En el caso del cáncer de cuello uterino, los hábitos alimentarios saludables contribuyen a reducir el riesgo mediante el mantenimiento de la respuesta del sistema inmunológico, esto debido, a la presencia de antioxidantes. Alimentos ultraprocesados

y bebidas azucaradas, baja en fibra, alta en grasas saturadas y sodio, aumenta el riesgo de cáncer de cuello uterino (23).

5.4 Importancia de la inmunomodulación en las enfermedades

Las enfermedades no transmisibles representan una carga enorme y creciente a nivel mundial (24). Muchas de las problemáticas relacionadas a salud se encuentran en la vida adulta. Las principales enfermedades no transmisibles corresponden a diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y trastornos mentales. Por lo general, se asocian con grupos etarios de mayor edad, pero en base a la evidencia se sugiere que afecta a personas de todas las edades (25).

Los principales factores de riesgo de enfermedades no transmisibles se encuentran descritos en la Figura N°2.

A lo largo de las etapas de la vida, existen ciertas formas en las que se pueden abordar los factores de riesgo previniendo el desarrollo de enfermedades no transmisibles (25).

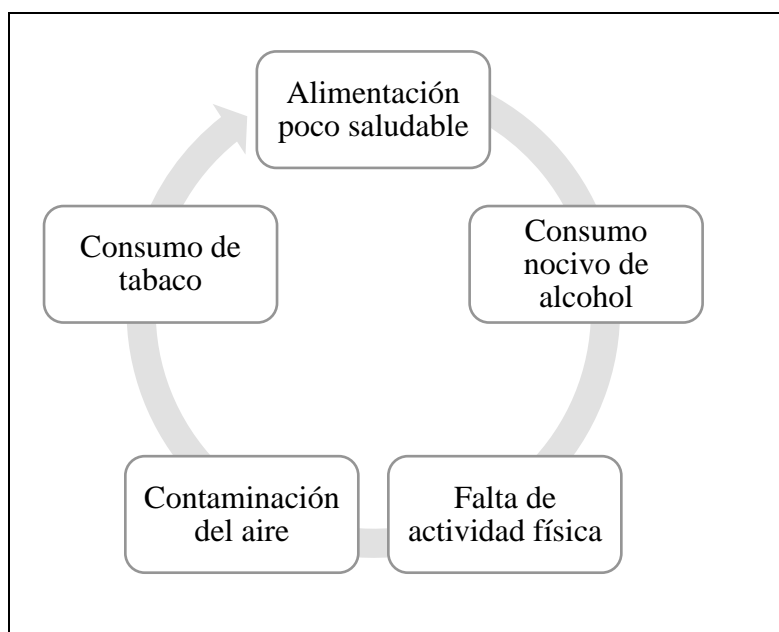


Figura N°3: Factores de riesgo asociado a enfermedades no transmisibles. Elaboración propia.

La importancia de tomar medidas preventivas radica en reducir la mortalidad prematura relacionada con estas enfermedades (25). Es por esta razón que es imperativa la inmunomodulación, ya que su rol consiste en ofrecer la oportunidad de prevenir el brote de una enfermedad y la consecuente acumulación de daño, debido a las posibles deficiencias inmunitarias en el ser humano, por ejemplo, en enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, en donde los inmunomoduladores actualmente disponibles incluyen prasterona, vitamina D, hidroxiclороquina y belimumab; estas terapias actúan a través de numerosas vías celulares y de citocinas, modifican las respuestas inmunitarias aberrantes asociadas al LES sin una inmunosupresión (4).

En otros casos se ha buscado modular la inmunidad como terapia para infecciones bacterianas, buscando mecanismos naturales en el huésped para mejorar el beneficio terapéutico optimizando la inmunidad antimicrobiana protectora limitando la lesión tisular inducida por inflamación, se ha propuesto una gama de inmunomoduladores

potenciales que incluyen péptidos reguladores de defensa innatos y agonistas de componentes inmunes innatos como los receptores tipo Toll, los que se pueden usar para estimular respuestas inmunes innatas contra infecciones bacterianas y como componentes adyuvantes de vacunas y los receptores tipo NOD, que se pueden aplicar como adyuvantes y terapias antiinfecciosas complementarias (26).

5.5 Inmunomodulación

Existen productos biológicos inmunomoduladores, tales como proteínas y péptidos antigénicos, ácidos nucleicos, entre otros, los cuales pueden ser utilizados para tratar un amplio espectro de enfermedades relacionadas al sistema inmune. El objetivo que presenta la inmunomodulación es reducir la activación de las células inmunitarias cuando haya condiciones inmunitarias hiperactivas tales como rechazo de trasplantes, enfermedades autoinmunes o inflamatorias y también inducir la activación de las células inmunitarias con el fin de revertir las respuestas inmunitarias hipoactivas, por ejemplo, en el cáncer y en infecciones crónicas (27).

Los agentes inmunomoduladores interactúan y modulan los receptores intracelulares o de la superficie celular en las células del sistema inmune del individuo (27).

La alteración del sistema inmune puede ocurrir de forma natural o puede ser inducido por una intervención médica para lograr un efecto terapéutico. En los últimos años la técnica de inmunomodulación inducida ha servido de manera creciente como herramienta terapéutica del cáncer, debido a que estos enfoques basados en la inmunoterapia para erradicar las células cancerosas se basan en el empleo del propio sistema de defensa natural del cuerpo para combatir el cáncer (28).

Los inmunomoduladores actúan en diferentes niveles del sistema inmune, por la necesidad de desarrollar agentes que puedan inhibir o intensificar selectivamente poblaciones o subpoblaciones de células para la respuesta inmune, tales como: linfocitos, macrófagos, neutrófilos, células NK y citotóxicas o producir mediadores solubles como las citoquinas (29).

La modulación de la respuesta inmune puede ocurrir por mecanismos directos o indirectos. Los mecanismos directos involucran la interacción de un inmunomodulador y/o su metabolito con un componente de las células del sistema inmune, por otro lado, los mecanismos indirectos involucran la interacción del inmunomodulador y/o su metabolito con un componente que no pertenece a las células efectoras del sistema inmunológico. La interacción con tal componente estimula o inhibe la liberación de un mensajero biológico que posee actividad inmunomoduladora (1).

No es del todo conocido el mecanismo de muchos inmunomoduladores, sin embargo, sus principales células blancas del sistema inmune son los linfocitos T y B, monocitos/macrófagos, granulocitos y células NK. Muchos de los mecanismos de acción de los inmunomoduladores están basados en la alteración que producen en la actividad de las células inmunes, tales como cambios en la expresión de genes, procesamiento del RNA mensajero, transporte intracelular de proteínas, síntesis proteica y la secreción y expresión de proteínas en la superficie celular, lo que produce cambios celulares que pueden influir en la inducción, mantenimiento y regulación de la respuesta inmune. En otros casos se ha observado que la acción de los inmunomoduladores está relacionada con el mecanismo y equilibrio de segundos mensajeros que participan en las rutas de transducción de las señales celulares (1).

5.6 *Phaseolus vulgaris* L.

El frijol común (*Phaseolus vulgaris* L), pertenece a la familia Fabaceae y al género *Phaseolus* (30). Existen alrededor de 150 especies conocidas de frijoles en todo el mundo. El mayor número de especies se distribuye en el occidente de México, siendo *Phaseolus vulgaris* L la especie más estudiada (2).

El frijol es conocido como una de las principales fuentes de nutrientes en todo el mundo y ocupa un lugar importante en la dieta humana, proporcionando numerosos beneficios a la salud relacionado con el patrón de alimentación por su contenido de proteínas, fibras dietéticas, bajo contenido de grasas saturadas, vitaminas, minerales y fitoquímicos.

Las propiedades nutricionales de los frijoles están muy ligadas a su cantidad de proteínas y en menor medida a su contenido de carbohidratos, vitaminas y minerales; la proteína presente en los tipos de frijol es diferente según los cultivares ya que dependerá del tipo de frijol en estudio, al medio ambiente, ubicación geográfica, fertilización del suelo entre otros (31). El contenido proteico de las legumbres oscila entre el 17 y el 40%, en el caso de *Phaseolus vulgaris* L el contenido varía entre 14 a 33% (32).

Estudios han sugerido que las dietas que incluyen frijoles reducen las lipoproteínas de baja densidad (LDL), aumentan los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y afectan positivamente los factores de riesgo del síndrome metabólico y, por lo tanto, disminuyen el riesgo de enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes. Además, tiene compuestos fenólicos como ácido ferúlico, p-cumárico y gálico, así como gran

variedad de flavonoides como antocianinas, flavonoles y proantocianidinas, los que le confieren actividad biológica antioxidante.

Los antioxidantes se relacionan con la disminución de enfermedades crónicas, ya que son capaces de contrarrestar las especies reactivas del oxígeno inhibiendo los mecanismos oxidativos que conducen a una degeneración celular, colaborando con estos a beneficios para la salud (33).

En Chile la producción de legumbres ha disminuido notablemente en los últimos 30 años, no obstante, su consumo ha experimentado una disminución moderada pero sostenida en el tiempo, en el caso de *Phaseolus vulgaris L* su consumo ha disminuido un 12% en los últimos 5 años (34).

Hay diversas variedades de frijoles, entre los que se encuentra: frijoles blancos, frijoles rojos, frijoles negros, frijoles pintos y frijoles arándanos. Cada uno con distinta composición nutricional, lo que se observa en la Tabla N°2.

Tabla N°2: Composición nutricional de frijoles comunes en 100 gramos de porción comestible.

	Unidades	Frijol rojo	Frijol negro	Frijol pinto	Frijol de arándano	Frijol blanco
Energía	Kcal	167	464	500	257	92
Proteína	Gramo	22,22	14,29	10,71	22,86	6,15
Lipido total	gramo	0	21,43	21,43	21,43	0
Carbohidrato	Gramo	63,89	57,14	60,71	60,71	16,15
Fibra dieteteica total	Gramo	44,4	14,3	10,7	10,7	4,6
Azúcares totales	Gramo	2,78	3,57	3,57	3,57	0
Almidón resistente	gramo	3,8	1,7	1,9	2,6	4,2

Tomado de Ganesan K, et al (33).

Respecto al procesamiento de los alimentos, estos por lo general degradan su calidad nutricional, el grado de degradación dependerá del método de procesamiento que se utilice. La cocción de los frijoles comunes es el paso de procesamiento principal antes de su consumo. Los frijoles pueden remojarse antes de cocinarlos o cocinarse directamente. Cualquiera que sea el proceso de cocción utilizado existe una mayor tendencia a la pérdida de polifenoles durante este proceso hidrotermal (35).

La preparación doméstica puede incluir procedimientos de lavado, remojo (previo al procesamiento térmico) y pelado. El remojo es uno de los procedimientos más difundidos a nivel doméstico e industrial, ya que suaviza la textura de las semillas, acelera el proceso de cocción y aumenta el peso escurrido (36).

Tabla N°2 (Continuación) Composición nutricional de frijoles comunes en 100 gramos de porción comestible.

	Unidades	Frijol rojo	Frijol negro	Frijol pinto	Frijol de arándano	Frijol blanco
Polifenoles	Mg de ácido gálico equivalente/g	13,68	12,60	12,52	11,73	12,47
Flavonoides	Mg de rutina equivalente/g	1,55	1,28	0,98	1,65	1,78

Tomado de Ganesan K, et al (33).

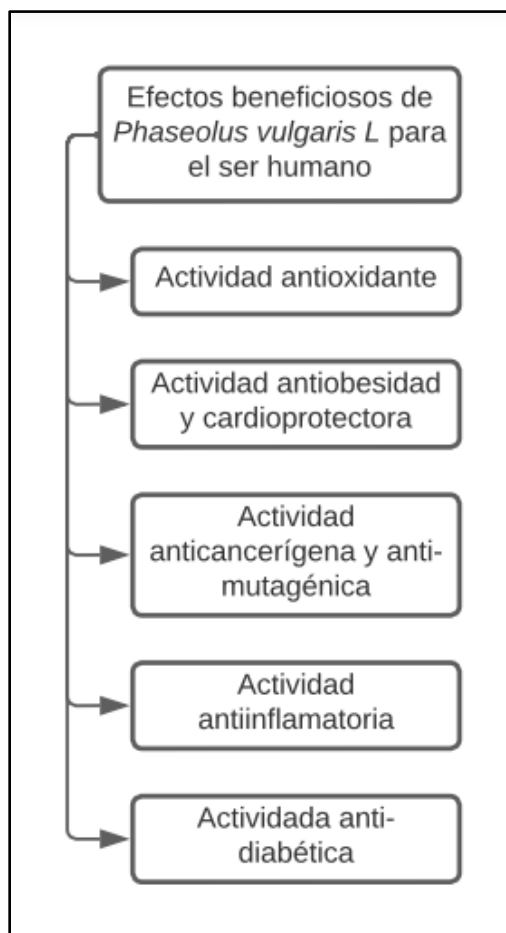


Figura N°4: Efectos beneficiosos de *Phaseolus vulgaris* L. para el ser humano. Elaboración propia.

5.7 Estudios relacionados al frijol y la inmunomodulación

Se ha verificado en base a estudios que los frijoles ejercen efectos inmunomoduladores, esto mediante el uso extractos de frijol mungo y extracto de *Mucuna pruriens*.

En el caso del estudio realizado con extracto de *Mucuna pruriens*, se estudió el efecto de hipersensibilidad retardada, respuesta de anticuerpos humorales y recuento total de leucocitos a un grupo de ratones, los cuales se dividieron en cinco grupos, los tres

primeros se les administró diferentes concentraciones del extracto de *Mucuna pruriens* (100 mg/kg, 250 mg/kg y 500 mg/kg respectivamente), al cuarto grupo se le administró levamisol y el último grupo perteneció al control.

Una vez tratados los ratones con glóbulos rojos frescos de oveja como antígeno y administrados vía subcutánea en la región plantar, se midió la hinchazón de la pata, como resultado se obtuvo que los grupos de ratones a los cuales se les había administrado el extracto generaron inhibición de la hinchazón de la pata lo cual fue proporcional al extracto administrado.

En el caso de la respuesta de anticuerpos humorales y recuento total de leucocitos, se obtuvo como resultado de que una vez que estos grupos fueron sensibilizados con glóbulos rojos de oveja, generaron anticuerpos humorales de un valor considerable al control pero inferior al grupo al cual se le administró levamisol. A su vez se les realizó un leucograma, dando como resultado un valor esperable en los grupos a los cuales se le había administrado el extracto, ya que generaron un aumento en sus valores de leucocitos (37).

Otros estudios realizados con frijol mungo (38, 39), se estudiaron en base a macrófagos de ratón J774 y macrófagos RAW 264,7 con el fin de saber de qué forma variaban las citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12), una vez que los macrófagos fueran incubados con el extracto y posteriormente estimulados con LPS, se obtuvo un resultado esperable ya que las citocinas proinflamatorias disminuyeron sus niveles, dando indicios de que el frijol posee propiedades inmunomoduladoras asociadas a beneficios para la salud.

5.8. Composición nutricional de frijoles comunes

Los frijoles comunes secos son una rica fuente de proteínas, almidón, ácidos grasos insaturados, fibras dietéticas, vitaminas y minerales que se consideran importantes recursos alimenticios (33). La preparación doméstica de alimentos vegetales, por lo general conduce a una disminución de los antioxidantes, incluidos los polifenoles, ya que, estos compuestos son relativamente inestables durante el procesamiento térmico. Por lo general estos se remojan y se cocinan, con el fin de aumentar la palatabilidad y así, eliminar los factores antinutricionales, tales como las lectinas y los inhibidores de la proteasa (40).

Los frijoles *Phaseolus vulgaris L* poseen una gran diversidad genética y fenotípica y sus variedades contienen una amplia gama de polifenoles, incluidos los ácidos hidroxicinámicos, flavonoides, taninos condensados y antocianinas (40).

A lo largo de la investigación realizada para llevar a cabo esta revisión, no se ha logrado encontrar una relación directa entre la modulación del sistema inmune y *Phaseolus vulgaris L*. Sin embargo, si se ha encontrado una conexión entre los componentes de *Phaseolus vulgaris L* y la modulación del sistema inmune, esta conexión se explicará posteriormente.

5.8.1 Ácidos fenólicos

5.8.1.1 Polifenoles

Los compuestos fenólicos de alto peso molecular se denominan polifenoles (41). Estos son compuestos sintetizados por plantas para una variedad de funciones, entre estas se encuentra la protección contra la radiación ultravioleta, daño mecánico, infección microbiana, entre otras. Se clasifican como xenobióticos ya que no son sintetizados por el ser humano (42).

Muchos de estos se conocen por sus propiedades inmunomoduladoras, ya que, tienen la capacidad de mejorar los sistemas de defensa inmune y antioxidante (43). Son encontrados mayoritariamente en las cubiertas de las semillas de las leguminosas (41) en frutas y verduras y proporcionan el color y sabor a esta.

Existen hasta 8000 polifenoles diferentes, los cuales se dividen en clases según su estructura química, sin embargo, todos los polifenoles tienen la característica estructural clave de un anillo aromático y al menos un grupo hidroxilo (44).

Un factor que afecta el contenido de compuestos fenólicos del frijol común son las condiciones de almacenamiento de las semillas, se reportó una disminución significativa tanto del contenido de componentes fenólicos como la actividad antioxidante en muestras de frijol común mexicano almacenadas a 37°C y 75% de humedad durante 120 días comparadas con las almacenadas a 5°C y 34% de humedad (45).

Los compuestos fenólicos cuando son ingeridos son reconocidos por el organismo humano como xenobióticos, mencionado anteriormente (46). Solo una pequeña cantidad se hidroliza en compuestos activos y se absorbe en el intestino delgado, los polifenoles restantes se acumulan en el lumen del intestino grueso en donde pueden ser hidrolizados por las actividades enzimáticas de la comunidad microbiana intestinal en varios metabolitos antes de la absorción (42). Los polifenoles de la dieta ejercen un efecto prebiótico, contribuyen a mantener la salud intestinal y a reducir los niveles de inflamación a través de la estimulación del crecimiento de bacterias beneficiosas y la inhibición de microbios patógenos (42).

Es importante señalar que tienen un efecto antiinflamatorio y sus propiedades antioxidantes están mediadas principalmente por la capacidad de regular a la baja el factor nuclear NF- κ B, modulando las vías de señalización celular involucradas en la inflamación y el cáncer (42).

Los efectos beneficiosos para la salud de los polifenoles van a depender de la cantidad consumida en la dieta y de su biodisponibilidad. Los estudios experimentales en animales demostraron que el polifenol en el frijol común posee propiedades antioxidantes y tiene diversas actividades biológicas que incluyen antidiabético, antiobesidad, antiinflamatorio, antimicrobiano, anticanceroso, hepatoprotector, cardioprotector, nefroprotector, neuroprotector y osteoprotector (33). También son capaces de contrarrestar la citotoxicidad y la apoptosis debido a sus propiedades inmunomoduladoras y regular la inmunidad innata y adaptativa, por otro lado, se ha demostrado que reducen el estrés oxidativo y la inflamación, modulando las células inmunitarias (44). Son capaces de ofrecer protección indirecta mediante la activación de sistemas de defensa endógenos y la modulación de los procesos de señalización celular (41).

Las propiedades antioxidantes de estos compuestos radican en su capacidad para neutralizar los radicales libres y la quelación de los metales de transición, por lo que contrarrestan la iniciación y propagación de los procesos oxidativos (45), de esta manera, reducen los efectos negativos de las especies reactivas producidos por la sobreactivación del sistema inmunitario cuando existe una enfermedad autoinmune.

De igual manera, son compuestos farmacológicamente activos con actividad inmunomoduladora. Una de las problemáticas a la que se enfrenta en su actividad farmacológica, es la diversidad estructural de sus componentes, ya que, cada polifenol se dirige a diferentes células inmunes. La modulación de las vías de señalización conduce a alteraciones en la expresión de genes proinflamatorios, por ejemplo, los que codifican para citocinas, ciclooxigenasa, lipoxigenasa, fosfolipasa A2, entre otros que permiten regular el proceso inflamatorio (47).

Respecto al sistema inmune propiamente tal, los polifenoles modulan las respuestas inmunitarias tanto en el sistema inmune innato como en el adaptativo, y tienen efectos estimulantes e inhibidores en diferentes áreas (44). Cada tipo de polifenol se dirige y une a uno o más receptores en las células inmunitarias, por lo tanto, desencadena vías de señalización intracelular que regulan la respuesta inmunitaria del ser humano (48).

Las intervenciones de los polifenoles en el sistema inmune se pueden dar por modular las respuestas inmunitarias al afectar los mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN regulador, modificación de histonas y la represión postranscripcional mediada por microARN que alteren la expresión de genes que codifican factores inmunitarios claves (48). Por ejemplo, el polifenol galato de epigallocatequina (EGCG), es capaz de afectar el epigenoma al inhibir la ADN metiltransferasa 1 y la transcripción de genes. Las ADN metiltransferasas comprenden una familia de enzimas que metilan el ADN en los sitios C5 de los residuos de tirosina,

demostrándose que la inhibición de estas enzimas trata de manera eficaz diversas enfermedades proliferativas y del desarrollo (48).

Estudios in vivo e in vitro demuestran que los polifenoles afectan a los macrófagos al inhibir múltiples reguladores claves de la respuesta inflamatoria, como la inhibición de TNF α , IL-1 β e IL-6 (49). La reducción de los niveles de TNF α limita la respuesta inflamatoria aguda. La modulación de las citocinas inflamatorias es uno de los muchos mecanismos comunes por los cuales los polifenoles en general ejercen sus efectos inmunomoduladores.

Varias investigaciones han informado el efecto antitumoral de los polifenoles a través de la modulación de la funcionalidad de los linfocitos T para reconocer y lisar las células tumorales, mejorando de esta forma la respuesta inmunitaria (42)

A su vez existe una relación entre el consumo de polifenoles y la microbiota, ya que se ha evidenciado que los alimentos ricos en polifenoles pueden afectar la composición y actividad de la microbiota, así como también, el tipo de microbiota influye en la biodisponibilidad de algunos fenoles, ciertos polifenoles encontrados en la dieta ejercen un efecto similar al de los prebióticos. Por lo general las sustancias fenólicas contribuyen a mantener la salud intestinal y a reducir los niveles de inflamación mediante la estimulación del crecimiento de bacterias beneficiosas y la inhibición del desarrollo de microbios patógenos (50).

El frijol seco contiene gran cantidad de polifenoles, estudios han demostrado que los compuestos fenólicos se encuentran predominantemente en la cubierta de la semilla del frijol. El contenido del compuesto fenólico es de alrededor de 145 mg/g y representa alrededor del 11% total de la semilla (30).

En algunos estudios se ha mencionado la relación del color del frijol con el contenido de compuestos fenólicos, en donde los frijoles de color claro contienen menor cantidad de fenoles en comparación con los frijoles oscuros (46). Sin embargo, otros estudios sugieren que la variabilidad en el contenido fenólico se debe más al genotipo que al color de la cubierta de la semilla, además que las condiciones ambientales también pueden afectar el contenido fenólico de los frijoles secos (51).

En un estudio realizado se utilizaron seis variedades de frijol: Pinto Saltillo, Flor de Mayo, Patol, Negro, Peruano y Teapa, se determinó en el laboratorio la cantidad de fenoles totales mediante la técnica de Folin Ciocalteu antes y posterior al cocimiento. Como resultado se obtuvo que las variedades de frijol Teapa y Peruano son las que presentaron un mayor nivel de fenoles totales antes del cocimiento (crudos), sin embargo, luego del cocimiento la cantidad de fenoles disminuyeron en más de la mitad. Las variedades Flor de Mayo y Patol son las que conservaron la mayor cantidad de compuestos fenólicos luego de haberlos sometido a un proceso de cocción (46).

La composición fenólica de las semillas de *Phaseolus vulgaris L* muestra una clara diferencia entre los compuestos que constituyen los cotiledones y la cubierta. Los derivados de los ácidos fenólicos son compuestos mayoritarios en los cotiledones, principalmente los ácidos p-cumárico, ferúlico y cinámico, mientras que en la cubierta se encuentran diferentes flavonoides y en menor concentración taninos (51).

5.8.1.2 Flavonoides

La estructura de los flavonoides consta de dos anillos aromaticos que se unen a traves de tres carbonos. Son clasificados en seis subclases según su heterociclo: flavonoles, flavonas, isoflavonas, flavanonas, antocianidinas y flavanoles. Los principales flavonoides contenidos en los frijoles crudos y cocidos son la catequina, kaempferol, quercetina, miricerina y procianidina (45).

Se ha informado que actuan como inhidores del crecimiento de tumores y algunos tipos de cancer. Los flavonoides, junto a los acidos fenolicos y taninos confieren a *Phaseolus vulgaris L.* una capacidad antioxidante superior. (45).

Por lo general, los flavonoides y otros compuestos fenólicos se almacenan típicamente en la cubierta de la semilla, debido a sus actividades antipatógenas y antialimentarias, además que se encuentren en la cubierta asegura la mejor protección de la semilla contra ataques externos tales como patógenos, insectos, entre otros.

Muchos de los flavonoides que dan lugar al color de la capa de los frijoles, también pueden brindar beneficios positivos para la salud como antioxidantes (52). Además de actuar como inhibidores del crecimiento tumoral y algunos tipos de cancer. Los flavonoides junto a los ácidos fenólicos y los taninos confieren a este alimento una capacidad antioxidante superior.

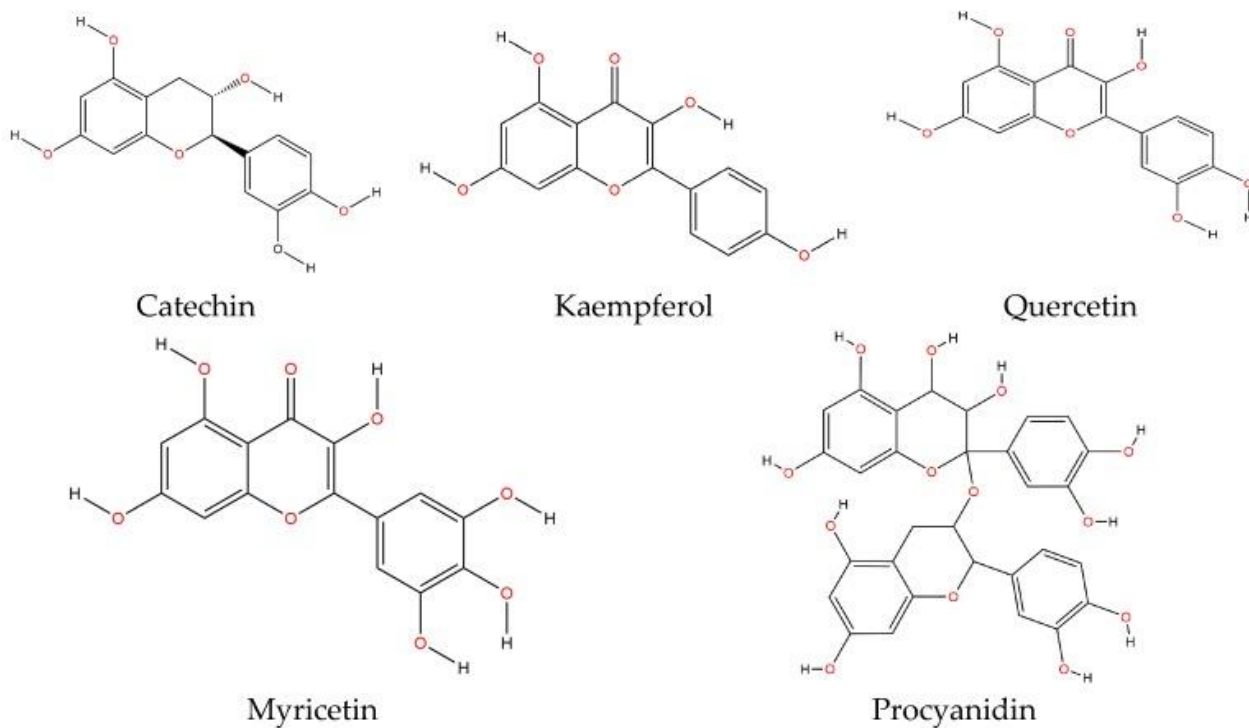


Figura N°5: Estructuras de los principales flavonoides de *Phaseolus vulgaris* L. Tomado de Chavez-Mendoza, C (45).

5.8.1.2.1 Quercetina

El polifenol quercetina corresponde a un flavonoide, el cual se encuentra en frutas y verduras. Estudios previos han demostrado que dosis apropiadas de quercetina son capaces de presentar efectos beneficiosos para la salud del ser humano, tales como efectos neuroprotectores, antialérgicos, antioxidantes, antiinflamatorios, inmunomoduladores, entre otros (53).

Dentro de las propiedades de la quercetina, se encuentra el efecto antiinflamatorio, principalmente reflejado en la inhibición de la producción de citocinas, reducción de expresión de ciclooxigenasa y lipoxigenasa. Reduce la producción de citocinas proinflamatorias tales como TNF- α , IL-1 β y IL-6 y promueve la secreción de citocinas antiinflamatorias como IL-10 (53).

A continuación, se presenta una tabla con los contenidos total de fenoles (TPC), contenido total de flavonoides (TPAC) y contenido total de proantocianidinas () de frijoles comunes (Todos los *Phaseolus vulgaris* L que se han aislado)

Tabla N°3: Contenido total de polifenoles totales en frijol común.

Muestra de frijol	Extractos	Contenido	Unidad
Frijol verde	80% acetona	≈0.80	mg GAE/g DW
Frijol difícil de cocinar inducido por el almacenamiento	Agua	2.34–4.66	mg GAE/g DW
frijol seco fresco	Agua	2.66–4.14	mg GAE/g DW
Frijol rojo oscuro	Metanol acidificado 10 N NaOH 12 N HCl	3,45	mg GAE/g DW
Cdc jet black bean	Metanol acidificado 10 N NaOH 12 N HCl	3.34	mg GAE/g DW
Frijol común	50% Metanol	2.36	mg GAE/g DW
Frijol Pinto	50% Metanol	3.74	mg GAE/g DW
Frijol seco	Agua	5.48–5.62	mg CAE/g DW
Brote de frijol negro	80% Metanol	≈0.90	mg GAE/g DW
Cotiledón de frijol negro	80% Metanol	≈2.20	mg GAE/g DW
capa de frijol negro	80% Metanol	≈30.0	mg GAE/g DW
Frijol blanco	Agua	1.76	mg GAE/g DW
Frijol blanco	50% Metanol	8.34	mg GAE/g DW
Frijol Pinto	Agua	15.4	mg GAE/g DW
Frijol Pinto	50% Metanol	52.9	mg GAE/g DW
Frijol pequeño	Agua	20.4	mg GAE/g DW
Frijol pequeño	50% Metanol	10.3	mg GAE/g DW
Frijol negro	Agua	14.7	mg GAE/g DW
Frijol negro	50% Metanol	63.8	mg GAE/g DW
Frijol del norte	Agua	1.61	mg GAE/g DW
Frijol del norte	50% Metanol	56.5	mg GAE/g DW
Frijol Rosa	Agua	18.0	mg GAE/g DW
Frijol Rosa	50% Metanol	70.6	mg GAE/g DW
Frijol rojo claro	Agua	12.5	mg GAE/g DW
Frijol rojo claro	50% Metanol	56.21	mg GAE/g DW
Frijol rojo oscuro	Agua	12.4	mg GAE/g DW
Frijol rojo oscuro	50% Metanol	60.8	mg GAE/g DW
<i>Phaseolus vulgaris</i> L.	Metanol	8.80	mg GAE/g DW
Frijol Pinto	Acetona al 70 % con ácido acético al 0,5 %	≈6.80	mg GAE/g DW
Frijol negro	Acetona al 70 % con ácido acético al 0,5 %	≈7.40	mg GAE/g DW
Frijol	Metanol	4.57–5.26	mg GAE/g DW
Frijol	2 mol/L NaOH	1.58–4.38	mg GAE/g DW
Frijol de arándano de oscurecimiento regular	Metanol al 70 % con HCl al 1 %	2.82–4.15	mg GAE/g DW
Frijol de arándano de oscurecimiento regular	Metanol al 70 % con HCl al 1 %	0.67–0.81	mg GAE/g DW

Semilla entera de frijol común	Acetona	0.14–1.29	mg GAE/g DW
Capa de semilla de frijol común	Acetona	0.13–0.69	mg GAE/g DW
Frijol negro	Metanol (0.5% HCl)	0.85	mg GAE/g DW
Frijol rojo pequeño	Metanol (0.5% HCl)	≈1.23	mg GAE/g DW
Frijol de arándano de oscurecimiento regular	Etanol al 70 % con ácido acético al 1 %	≈2.60	mg GAE/g DW
Frijol de arándano de oscurecimiento regular	Metanol al 70 % con ácido acético al 1 %	≈0.60	mg GAE/g DW
frijol blanco	80% Metanol	4.63	mg GAE/g DW
Frijol morado redondo	80% Metanol	13.4	mg GAE/g DW
Frijol común	Agua	≈3.50–5.00	mg GAE/g DW
Frijol común	Metanol al 60 % con HCl al 0,3 %	6.66–32.0	mg GAE/g DW
Frijol común	Etanol al 40% con HCl al 1% 1 mol/L	11.7–14.7	mg GAE/g DW
Frijol negro	Agua	1.20	mg GAE/g DW
Phaseolus vulgaris L. frijol seco	Etanol al 70 % (pH 2)	1.17–4.40	mg GAE/g DW
frijol blanco turco	80% Metanol	0.33–0.63	mg GAE/g DW
Capa de semilla de frijol rojo	80% Metanol	33.9	mg GAE/g DW
Semilla de frijol moteado grande	80% Metanol	43.4	mg GAE/g DW
Cubierta de semilla de frijol moteado pequeño (ovalado)	80% Metanol	43.1	mg GAE/g DW
Semilla de frijol rojo violeta	80% Metanol	30.0	mg GAE/g DW
Capa de semillas de judías verdes	80% Metanol	5.18	mg GAE/g DW
Capa de semilla de frijol pinto	80% Metanol	48.7	mg GAE/g DW
TFC	80% Metanol	48.7	mg GAE/g DW
Phaseolus vulgaris L. frijol seco	70% Etanol (pH 2)	0.24–1.43	mg CE/g DW
Capa de semilla de frijol rojo	80% Metanol	26.4	mg CE/g DW
Semilla de frijol moteado grande	80% Metanol	35.1	mg CE/g DW
Cubierta de semilla de frijol moteado pequeño (ovalado)	80% Metanol	35.3	mg CE/g DW
Cubierta de semilla de frijol moteado pequeño (ovalado)	80% Metanol	26.0	mg CE/g DW

Capa de semillas de judías verdes	80% Metanol	2.66	mg CE/g DW
Capa de semilla de frijol pinto	80% Metanol	44.8	mg CE/g DW
Capa de semilla de frijol pinto	Metanol al 70 % y ácido acético al 5 %	ND-7.65	mg CE/g FW
Frijol común	80% Etanol	0.41-1.02	mg RE/g DW
Capa de semilla de frijol común	Metanol al 70 % y ácido acético al 5 %	5.90-21.5	mg CE/g DW
Harina integral de frijol común	Metanol al 70 % y ácido acético al 5 %	0.10-0.78	mg CE/g DW
Frijol común	Metanol al 70 % con HCl al 0,5 %	0.01-0.21	mg C3GE/g DW
<i>Phaseolus vulgaris</i> L.	Metanol	0.50	mg C3GE/g DW
Frijol común	80% Acetona	0.29	mg QE/g DW
Harina de frijol jamapa negro	Metanol	0.69	mg C3GE/g DW
Harina de frijol Jamapa negra almacenada dos años	Metanol	0.17	mg C3GE/g DW
Capa de semilla de frijol Jamapa negro	Metanol	7.60	mg C3GE/g DW
Cubierta de semilla de frijol jamapa negro almacenada durante dos años	Metanol	1.87	mg C3GE/g DW
Frijol común	50% Metanol	0.14	mg CE/g DW
Frijol pinto	50% Metanol	1.27	mg CE/g DW
Frijol verde	4 mol/L NaOH	≈6.00	mg CE/g DW
Frijol verde	80% Acetona	≈0.52	mg CE/g DW
TPAC (contenido total de proantocianidinas)			
Frijol pinto	Agua	≈28.0-158	mg CE/g DW
Frijol seco	Agua	0.57-0.72	mg TAE/g DW
frijoles	Agua	5.37	mg CE/g DW
Harina de frijol jamapa negro	Metanol	13.8	mg CE/g DW
Capa de semilla de frijol Jamapa negro	Metanol	222	mg CE/g DW
Frijol común fresco	Metanol con 0.0027 mol/L HCl	0.90	mg CE/g FW
Frijol común endurecido	Metanol con 0.0027 mol/L HCl	0.60	mg CE/g DW
Frijol común	80% Acetona	3.05	mg CE/g DW
<i>Phaseolus vulgaris</i> L.	Metanol	4.60	mg CE/g DW
Frijol comun	Acetona al 70 % con ácido ascórbico al 0,1 %	10.7-30.9	mg CE/g DW

Peruano	Agua	2.00	mg CE/g FW
Paraiso	Agua	23.0	mg CE/g FW
Frijol negro	Metanol con 0.5% HCl	760	mg CE/g DW
Frijol pequeño rojo	Metanol con 0.5% HCl	540	mg CE/g DW
Frijol de arándano de oscurecimiento regular	65% Acetona con 1% ácido acético	≈2.20	mg PAC/g DW
Frijol de arándano que no se oscurece	65% Acetone with 1% ace	≈0.04	mg PAC/g DW
Frijol común	Agua	0.01- 0.02	mg CE/g DW
Frijol negro	Agua	54.6	mg GAE/g DW

Tomada y adaptada de Yang, Q et al (54).

A continuación, se presenta un esquema con los polifenoles aislados de *Phaseolus vulgaris*

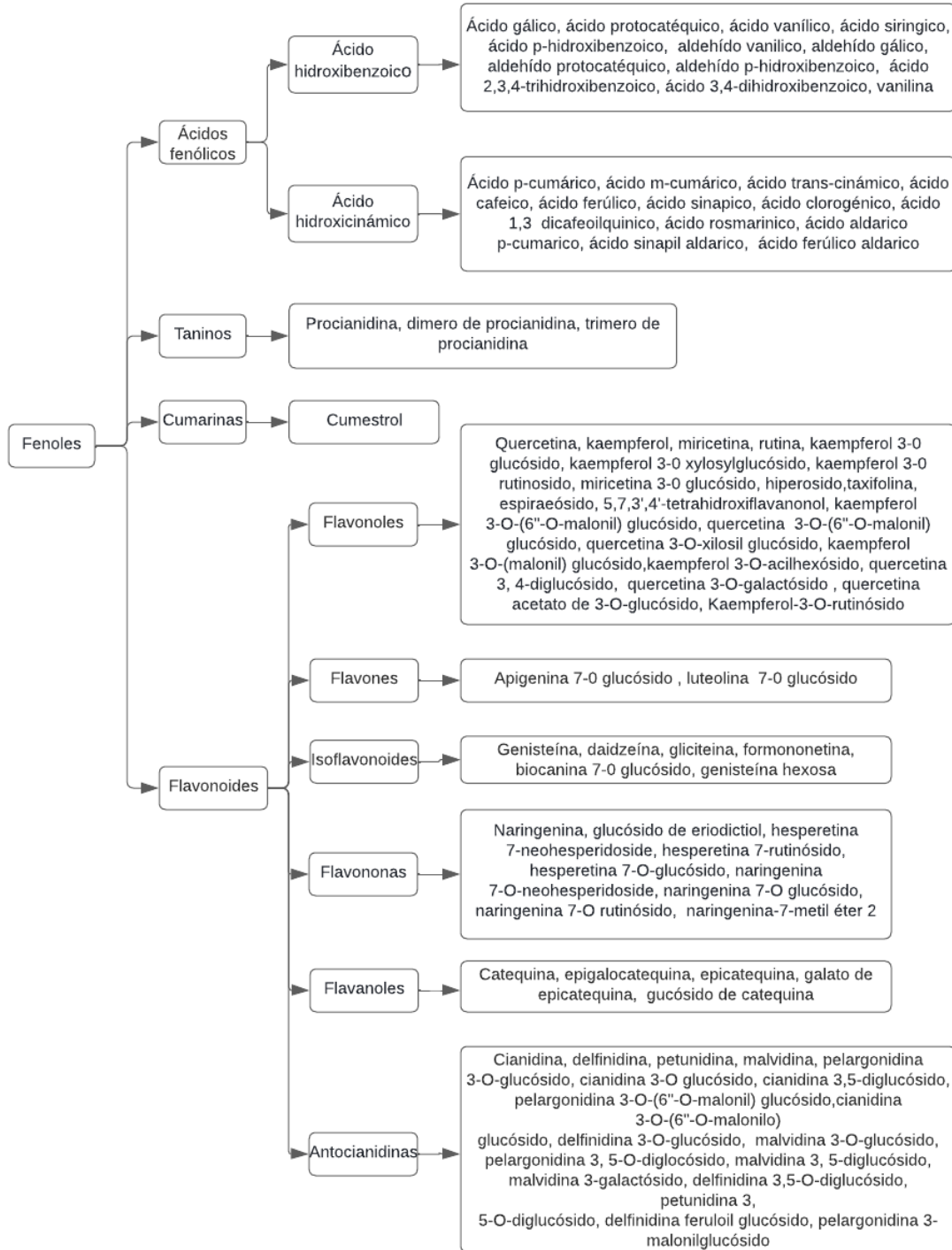


Figura N°6 : Polifenoles aislados de frijol común (Elaboracion propia).

5.8.2 Saponinas

Las saponinas deben su nombre a la característica de formar espuma (55). Son compuestos naturales que se distribuyen ampliamente en todas las células de las plantas leguminosas. Químicamente contienen un resto de carbohidrato unido a un triterpenoide o esteroide.

Varios estudios epidemiológicos y experimentales han demostrado los efectos beneficiosos de la saponina en los seres humanos. Se ha encontrado que estos compuestos tienen efectos hipocolesterolémicos, inmunoestimulantes, anticancerígenos, hipoglucémicos, antitrombóticos, diuréticos y antiinflamatorios, reducen el riesgo de enfermedades cardíacas y poseen una elevada capacidad antioxidante (45), además de poseer propiedades farmacológicas con efectos antitrombóticos, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes (56).

Las saponinas son potenciales activadores naturales de AMPK, por lo que es un compuesto prometedor con el potencial de sustancia antidiabética (55).

Hay informes que destacan las actividades biológicas de las saponinas, por ejemplo, se ha informado que las saponinas del pepino de mar *Holothuria thomasi* tiene efecto hipoglucemiante en ratas diabéticas al estimular la secreción de insulina y la regeneración de insulina.

Los frijoles comunes contienen trazas de saponinas, la soyasaponina A, soyasaponina B y faseolido I han sido reportadas como las principales saponinas contenidas en los cotiledones y cubiertas de semillas de frijol común, otros autores indican que la soyasaponina I es la forma predominante (45).

5.8.3 Lectinas

Las lectinas son proteínas de unión a glicanos, participan en numerosos procesos biológicos, entre estos se encuentra el desarrollo celular, interacciones entre células, vías de señalización y la respuesta inmunitaria. Relacionado al sistema inmune, las lectinas pueden contribuir a una respuesta inmunitaria protectora, por ejemplo, en el caso de infecciones, pero también pueden estar implicadas en la patología inmunitaria, por ejemplo, durante inflamación (57).

El reconocimiento de patógenos en la inmunidad innata, está mediada por un conjunto de receptores de reconocimiento de patrones, los cuales reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (58), las lectinas a menudo actúan como receptores de reconocimiento de patrones, pero también patrones moleculares asociados a daño (57).

Se han estudiado los efectos inmunomoduladores de las lectinas sobre las células inmunitarias, en base a esto se ha demostrado que algunas lectinas son capaces de potenciar la capacidad fagocítica de las células inmunes y su producción de citocinas en presencia de bacterias (59).

5.9 Efectos inmunomoduladores de los polifenoles

Los polifenoles modulan las respuestas inmunitarias ya sea en el sistema inmune innato como en el sistema inmune adaptativo, a su vez tienen efectos estimulantes e inhibidores en diferentes áreas (44). Cada tipo de polifenol se dirige y une a uno o más receptores en las células inmunes desencadenando vías de señalización intracelulares que regularán la respuesta inmunitaria del huésped (48).

5.9.1 Efectos de los polifenoles en células dendríticas

Las células dendríticas corresponden a células presentadoras de antígeno, estas actúan para preparar al sistema inmune adaptativo para que reconozca antígenos extraños. Se ha identificado que el resveratrol afecta la diferenciación de las células dendríticas humanas de los monocitos con un fuerte potencial de acción reguladora (44).

El galato de epigallocatequina induce la apoptosis y afecta el fenotipo de las células dendríticas en desarrollo (44). Por otro lado, se demostró que el tratamiento con resveratrol durante la fase de diferenciación es de crucial importancia para obtener células dendríticas humanas derivadas de monocitos con un fuerte potencial regulador, ya que el resveratrol no se limita a bloquear la maduración de las células dendríticas sino que reorienta la diferenciación de las células dendríticas a partir de monocitos (60).

Otros polifenoles, tales como curcumina, quercetina, apigenina, silibina provocan inhibición de la maduración de las células dendríticas derivadas de la médula ósea

murina y expresión de moléculas MHC reduciendo la captación de antígenos disminuyendo la secreción de citocinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-2, IL.6, IL-12 (44).

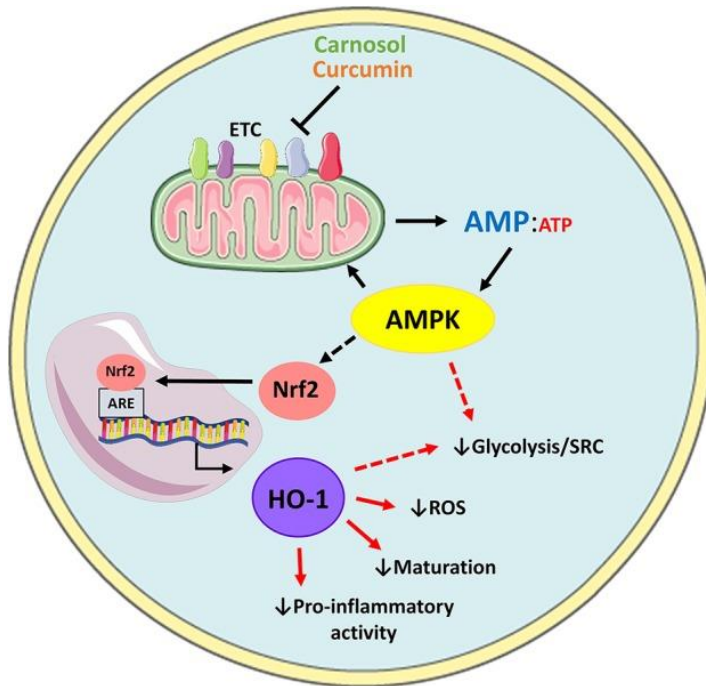


Figura N°7: Modelo propuesto de modulación dependiente de AMPK del metabolismo de células dendríticas humanas y la función inmune por carnosol y curcumina. El carnosol y la curcumina son polifenoles que se ha demostrado que inhiben los componentes de la ETC, lo que da como resultado una producción reducida de ATP y niveles elevados de AMP. AMP activa AMPK, lo que resulta en la activación de Nrf2. Nrf2 se traslada al núcleo e induce la transcripción de HO-1. HO-1 y sus productos pueden actuar como antioxidantes para neutralizar las ROS producidas por el metabolismo mitocondrial y regular a la baja la maduración de DC y las funciones proinflamatorias. Además, AMPK o HO-1 pueden mediar en la tasa reducida de glucólisis y SRC observada en DC tratadas con carnosol y curcumina. Tomada de Campbell, N et al(61).

5.9.2 Efecto de los polifenoles sobre los linfocitos B y T

Las células T se dividen en tres tipos principales: células T citotóxicas, células T helper y células T reguladoras según la expresión de las moléculas CD4 o CD8. Las células T CD4⁺ corresponden a células T auxiliares, las cuales ayudan y controlan la activación de las células inmunitarias. Las células T citotóxicas CD8⁺ actúan con el fin de lisar y destruir las células malignas, senescentes o infectadas. Los polifenoles actúan en la modulación de la señalización enzimática mediante la inhibición de las vías serina-treonina y tirosina- proteína quinasa. Estas enzimas están relacionadas a la activación de las células B y la proliferación de las células T (44)

Un estudio en ratones mostró que el tratamiento regular de galato de epigallocatequina durante una semana, aumentó la frecuencia de las células T reguladoras en el bazo, ganglios linfáticos pancreáticos y ganglios linfáticos mesentéricos. Estas células T reguladoras obtenidas podrían suprimir la función de las células T citotóxicas reduciendo la proliferación y la producción de IFN- γ 1.

Las células T auxiliares CD4⁺ se diferencian en Th1, Th2, Th9, Th17, Th22 según el entorno de las citocinas. Las células Th1 se producen en presencia de IL-12, mientras que las células Th2 se diferencian en presencia de IL-4 e IL-3.

5.9.3 Efecto de los polifenoles sobre monocitos y macrófagos

Los macrófagos se clasifican en dos categorías conocidas según sus estados de activación: fenotipos M1 inflamatorios clásicos y M2 inmunosupresores/anabólicos. La diferenciación en M1 ocurre por estimulación con IFN- γ y la activación de receptores tipo toll (TLR) por lipopolisacáridos bacterianos, mientras que M2 es provocada por IL-4 (62). Los macrófagos M1 se caracterizan por una alta producción de citocinas proinflamatorias, entre ellas TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-12 y proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) (63) mientras que los macrófagos M2 presentan función inmunorreguladora y actividad fagocítica eficiente (62).

Se realizó un estudio, en donde se utilizó extracto de cacao polifenólico, se determinaron los compuestos fenólicos presentes a través del método Folin-Ciocalteu, como resultado se obtuvo principalmente flavonoides, como catequina, epicatequina, entre otros, estos son compuestos que de igual manera se encuentran en *Phaseolus vulgaris* L. Se estudió la hipótesis de que el extracto de polifenoles de cacao podría afectar el fenotipo proinflamatorio M1 de los macrófagos derivados de las células THP-1. Como resultado se obtuvo que los compuestos fenólicos redujeron la respuesta inflamatoria en el macrófago M1 favoreciendo la secreción de citocinas antiinflamatorias favoreciendo el estado M2 en los macrófagos (62).

Estudios in vivo e in vitro han demostrado que los polifenoles afectan a los macrófagos al inhibir reguladores claves de la respuesta inflamatoria, como la inhibición de TNF- α , IL-1 β e IL-6 (49).

5.9.4 Efecto de los polifenoles en las células Natural Killer

Las células NK son activadas por la secreción de IL-2 e IFN- γ por parte de las células T CD4+, cuando están activadas secretan perforina y granzina B las cuales inducen apoptosis y necrosis en las células diana (44).

Los polifenoles tienen efectos inmunomoduladores sobre estas células aumentando su número y actividad. La catequina aumenta la citotoxicidad de las células NK y la quercetina mejora la actividad lítica de las células NK (44).

5.9.5 Polifenoles e inflamación

Los polifenoles actúan como supresores de la inflamación., regulan la infiltración de células inmunitarias en los tejidos tumorales para mejorar las respuestas inmunes contrarrestando el escape inmunitario. Se realizó un modelo experimental en cáncer colorrectal, el cual consistió en la suplementación con polifenoles, estos polifenoles modularon el ambiente inmunosupresor asociado al tumor inhibiendo el crecimiento de las células cancerígenas al reducir la infiltración colónica de células T CD3+ y células T reguladoras CD25-FoxP3, aumentando la cantidad de células T CD4+ en la mucosa y células B. un estudio anterior demostró que la suplementación con el polifenol curcumina inhibía la actividad supresora de las células T reguladoras al regular la producción de TGF- β e IL-10 lo que podría mejorar la capacidad de las células T efectoras para eliminar las células cancerosas. Estudios recientes han demostrado que los polifenoles ejercen efectos terapéuticos contra el cáncer de colon, ya que modulan múltiples vías de señalización, tales como NF-kB, vía MAPK, vía PI3K/Akt, entre otras (64).

Los polifenoles pueden ejercer efectos antiinflamatorios a través de la captación de radicales, regulación de las actividades celulares en las células inflamatorias y modulación de las actividades de las enzimas que están implicadas en el metabolismo del ácido araquidónico y el metabolismo de la arginina, así como la modulación de la producción de moléculas proinflamatorias (65).

Los mecanismos moleculares de las actividades antiinflamatorias incluye la inhibición de enzimas asociadas con propiedades proinflamatorias, por ejemplo, COX-2, LOX e iNOS, inhibición de NF- κ B y la proteína activadora 1, activación de MAPK, entre otras (65)

5.9.6 Polifenoles y receptores tipo Toll

Los receptores tipo Toll (TLR) desempeñan un rol fundamental en la defensa del huésped, ya que, detecta patógenos microbianos invasores e inicia respuestas inmunes innatas y adaptativas. Los TLR pueden activar dos ramas de las vías de señalización aguas abajo, las vías dependientes de MyD88 y TRIF, lo que culmina en expresión de productos génicos inflamatorios, como las citocinas y quimiocinas. MyD88 conduce a la activación del complejo IKKB y NF- κ B, TRIF es responsable de regular las vías independientes de MyD88 (66).

En base a lo anterior, se estudió si la luteolina podría modular la vía de señalización de los TLR dependiente de TRIF, como resultado se obtuvo que la luteolina suprimió la activación de IRF3 y NF- κ B través de la vía dependiente de TRIF, lo que resultó en una disminución en la expresión de TNF- α e IL-6 en los macrófagos. Este resultado indica que los polifenoles tienen la capacidad de modular la vía TLR mediante la señalización dependiente de TRIF generando una atenuación potencial de las citocinas inflamatorias (66).

Estudios sobre marcadores inflamatorios han demostrado la participación de los TLR en trastornos neurodegenerativos. TLR4 está involucrado en la expresión y activación de NF- κ B en las células gliales y en el inicio de la producción de citocinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β e IL-6. TLR2 y TLR 4 están involucrados en la activación de las células gliales y otras citocinas y es por esto que son responsables de la inflamación en el cerebro lesionado. Los polifenoles son capaces de interrumpir la vía de señalización de TLR4, de esta manera disminuyen la inflamación (67).

5.9.7 Polifenoles y linfocitos

Los linfocitos contribuyen de manera significativa a la liberación de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias ya sea en la circulación o dentro de los tejidos. Los polifenoles pueden influir en el comportamiento de los linfocitos T y otras células a través de la señalización redox, es decir, mediante la producción o extinción de radicales libres (68).

Se realizó un estudio en donde se comparó 31 polifenoles y 6 mezclas de polifenoles acerca de los efectos sobre la liberación de citocinas proinflamatorias por parte de los linfocitos T Jurkat. Posteriormente se seleccionaron tres compuestos antiinflamatorios para una mayor investigación de sus efectos acerca de la liberación de citocinas por linfocitos humanos derivados de células mononucleares de sangre periférica (68).

Los compuestos se incubaron con células Jurkat con o sin tratamiento con éster de forbol 12-miristato 13 acetato (PMA)/fitohemaglutitina (PHA) a las 24 horas para inducir la liberación de citocinas, como resultado se obtuvo la liberación de varias citocinas proinflamatorias comparadas con el tratamiento de control. Tres polifenoles (resveratrol, isorhamnetina y curcumina) redujeron significativamente la liberación de

citocinas proinflamatorias en células estimuladas y no estimuladas con PMA/PHA. El tratamiento con curcumina condujo a las mayores reducciones en la liberación de citocinas proinflamatorias con una disminución de la liberación de IL-2 en un 96% y una reducción de la liberación de TNF- α a concentraciones casi indetectables en células estimuladas con PMA/PHA (68).

Posteriormente se investigaron los tres polifenoles nombrados anteriormente para determinar si sus efectos inhibidores sobre la liberación de citocinas proinflamatorias se mantuvieron en linfocitos humanos derivados de células mononucleares de sangre periférica, el resultado indicó que la isohamnetina redujo significativamente la producción de proteína 10 inducida por interferón γ , cabe destacar que no hubo diferencias significativas en los otros grupos de citocinas (68)

Tabla N° 4: Respuesta inmunomoduladora de polifenoles

Polifenoles	Vía de señalización	Respuesta inmunomoduladora
Curcumina	Suprimir NF-kB	Aumento de IL-4 Inhibición de IL-12 e IL-8
Resveratrol, quercetina, silibinina	Alteración de PI3K/Akt	Disminución de IL-6 Disminución de IL-1
Genisteína	Activar AMPK Inhibir ROS/Akt/NF-kB	Disminución IL-1 β Disminución IL-6 Disminución IL-8 Disminución COX-2
Galato de epigallocatequina	Suprimir NF-kB y MAPK	Inhibición de la diferenciación Th1 y Th17 Aumento de células T reguladoras en tejidos linfoides y sistema nervioso central.
Proantocianidinas	Suprimir NF-kB y MAPK	Disminución TNF- α Disminución IL-1 β Inhibición iNOS y COX-2
Ácido cafeico	Suprimir p38, MAPK, JNK1/2 y NF-kB	Disminución IL-1 β Disminución de IL-6 Disminución TNF- α Disminución de MCP-1

Tomada de Shakoor, H et al (44).

5.10 Polifenoles asociados a vías de señalización

5.10.1 Vía de señalización NF- κ B

NF- κ B o factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas es una proteína compleja, la cual desempeña un papel clave en la transcripción del ADN, en la producción de citocinas y la supervivencia celular, además controla las respuestas inmunitarias, de inflamación, estrés, proliferación y apoptosis de una célula a múltiples estímulos (49).

En estado de reposo NF- κ B está en el citoplasma de la célula mediante su estrecha asociación con proteínas inhibidoras llamadas I κ Bs, luego de la estimulación celular la activación de citocinas se produce cuando las proteínas IK-B son fosforiladas y degradadas y el NF- κ B liberado se transloca al núcleo para regular la expresión de múltiples genes diana. La activación de NF- κ B en células inmunitarias como células T, B, macrófagos, células dendríticas y neutrófilos conduce a la expresión de citocinas proinflamatorias (63).

NF- κ B controla a un gran número de genes implicados en la inflamación, tales como COX-2, VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6 y TNF- α), quimiocinas (IL-8, MIP-1 α y MCP-1), moléculas de adhesión, inmunoreceptores, factores de crecimiento y otros agentes implicados en la proliferación e invasión (49).

Diferentes mecanismos regulan la actividad de NF- κ B según la acumulación y degradación de IK-B, las cuales son proteínas inhibidoras que se asocian a NF- κ B dando como resultado su inactivación, la inhibición de NF- κ B puede ser de gran beneficio para el control de condiciones inflamatorias (49).

Los polifenoles son capaces de alterar la ruta de NF- κ B a lo largo de múltiples pasos en la cascada de señalización, por ejemplo, bloqueando la fosforilación y la posterior degradación de las proteínas inhibidoras al alterar la activación de la quinasa I κ Bs y prevenir la translocación nuclear y la unión del factor al ADN.

Diferentes polifenoles, incluidos el resveratrol, la quercetina, la genisteína o la epigallocatequina-3-galato (EGCG), pueden inhibir la vía NF κ B reduciendo la inflamación (47).

La acción de la quercetina consiste en que bloquea la translocación nuclear de las subunidades p50 y p65 de NF- κ B reprimiendo la expresión de genes proinflamatorios, también inhibe la fosforilación de la proteína I κ B α y eso conduce a una inactivación de la vía NF κ B (49). El resveratrol bloquea la activación de NF- κ B en células macrófagas RAW 264.7 cuando se estimula con LPS al evitar la activación de IKK y la fosforilación de I κ B (47).

5.10.2 Vía de señalización MAPK

Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) son una familia de proteínas quinasas serina/treonina activadas principalmente por estrés, mitógenos y factores de crecimiento (47), desempeñan un rol fundamental en procesos celulares como el crecimiento, proliferación, muerte y diferenciación celular. Regulan la transcripción de genes y las actividades de los factores de transcripción implicados en la inflamación (49).

La señalización de MAPK se activa en respuesta a señales intra y extracelulares, las señales activan glicoproteínas de membrana lo que conduce a la regulación de genes diana. La cascada de señalización de MAPK se compone de: la proteína quinasa activada por estrés c-Jun NH₂-terminal quinasa (JNK), la proteína quinasa 2 activada por estrés (SAPK2, p38) y las proteínas quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2, p42, p44) (69).

La actividad de los polifenoles es específica y depende de los tipos de células y de la estructura del propio polifenol. Los polifenoles son capaces de bloquear la liberación de TNF- α mediante la modulación de la vía MAPK en diferentes niveles de la cascada de señalización (49). Por ejemplo, se ha demostrado que la quercetina interfiere con la fosforilación y activación de JNK (quinasas amino terminales) en macrófagos RAW 264.7 tratados con LPS, evitando así que la proteína activadora 1 (AP-1) se una al ADN e inhibiendo la transcripción de TNF α (47).

Se evidenció que el tratamiento con curcumina en células de Ishikawa induce la apoptosis, la detención del ciclo celular en fase S y la regulación del ARNm de ERK y Jun, así como la reducción de la vía p-ERK-2/c-Jun (69).

Es por esto que la capacidad de los compuestos polifenólicos para bloquear las vías MAPK dotó a estas sustancias de potencial terapéutico para proteger contra la inflamación (49).

5.10.3 Vía de señalización del ácido araquidónico

El ácido araquidónico o ácido eicosatetraenoico es un ácido graso poliinsaturado de la serie omega 6 y es liberado por acción de la fosfolipasa A2. Una vez en el citoplasma enzimas como la ciclooxigenasa, lipoxigenasa lo metabolizan y producen prostaglandinas y tromboxano respectivamente. Estas moléculas son mediadores lipídicos que contribuyen al proceso inflamatorio y su inhibición representa una diana terapéutica para la reducción de la inflamación (47).

La capacidad de los polifenoles para reducir la liberación de ácido araquidónico, prostaglandinas y leucotrienos se considera uno de sus mecanismos antiinflamatorios más importantes. Su acción se realiza principalmente por su capacidad para inhibir enzimas celulares, como fosfolipasa A2, COX y LOX. La quercetina bloquea la COX y la LOX en varios tipos de células, (49). Además, el resveratrol y el ácido p-cumárico interactúan directamente con los residuos catalíticos de PLA2, bloqueando su actividad catalítica. En cuanto a las enzimas COX y LOX, las flavones principalmente son inhibidoras de COX, mientras que los flavanoles son principalmente inhibidores de LOX. (46)

A continuación, se muestra una tabla con los polifenoles dirigidos a distintas vías de señalización.

Tabla N°5: Polifenoles involucrados en vías de señalización

Vías de señalización	Polifenol	Acción
Vía dependiente de ácido araquidónico	Quercetina, Kaempferol, galangina, antocianidina, catecol, resveratrol, p-cumárico, honokiol	Inhibición de PLA2
	Luteolina, galangina, morina, apigenina	Inhibición de la enzima COX
	Quercetina, kaempferol, miricerina, morina	Inhibición de la enzima LOX
Vio de señalización NF-kB	Resveratrol, quercetina, genisteína, EGCG	Modulación de la via de señalización NF-KB que altera la regulación genética de la enzima COX, citocinas proinflamatorias y quimiocinas
Vía MAPK	Quercetina, EGCG, resveratrol, apigenina, luteolina	Suprime la fosforilación de las proteínas de la via NF-KB, lo que altera la producción y expresión
Modulación epigenética (metilación del ADN, modificación de histonas y regulación postranscripcional por miRNAS)	Resveratrol	Activación de SIRT1 que da como resultado la inhibición de NF-KB y sus genes posteriores
	Fisetina	Aumenta la expresión e SIRT1 y SIRT3
	Curcumina	Reactivación del gen de neprilisina que conduce a una inhibición de NFKB. Regulación de DNMT
	Resveratrol	Restaurar la metilación de LINE1 en células epiteliales a través de la modulación de SIRT1 y DNMT. Regular la expresión de miRNA.

Tomado de Khan H, et al (47)

A su vez, una mayor producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) está asociado al estrés oxidativo y la oxidación de proteínas. Las oxidaciones de proteínas desencadenan señales inflamatorias. Además, la sobreproducción de ROS puede provocar una lesión tisular que podría iniciar el proceso inflamatorio, por lo tanto, las acciones antioxidantes clásicas de los polifenoles contribuyen a sus funciones antiinflamatorias al interrumpir el ciclo de inflamación de las ROS.

Los polifenoles pueden capturar radicales y quelar iones metálicos como Fe^{+2} y Cu^{+2} , por ejemplo, la quercetina quela iones de hierro. También inhiben múltiples enzimas que son responsables de la generación de ROS. También los polifenoles pueden atenuar la síntesis de ATP mitocondrial al bloquear la cadena respiratoria mitocondrial y la ATPasa, como resultado de esto la producción de ROS disminuye (49).

Además de las propiedades antioxidantes mostradas por los compuestos fenólicos, la actividad antiinflamatoria por diferentes mecanismos, incluida la modulación de la cascada inflamatoria también se ha reportado en la literatura.

Se ha informado que los extractos ricos en polifenoles de los frijoles inhibían la expresión de genes IL-1 beta, IL-6 y TNF α de los macrófagos estimulados RAW 246,7 (70).

5.10.4 Vía de señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/Akt)

La vía de señalización PI3K/Akt tiene un rol importante en la expresión de mediadores proinflamatorios, ya que, induce la degradación de I κ B y la posterior activación de NF κ B.

Distintos polifenoles median los efectos antiinflamatorios, a través de la inhibición de PI3K/Akt.

En diversos estudios se ha evidenciado que la citocina IL-17 que es proinflamatoria, se redujo al utilizar tratamiento con resveratrol en fibroblastos cardiacos en un proceso mediado por la inhibición de PI3K/Akt. También el resveratrol suprimió la actividad de esta vía de señalización en tenocitos humanos activados por IL-1 β (47).

6. CONCLUSIÓN

En los documentos analizados se encontró que el componente de *Phaseolus vulgaris* L mayormente estudiado son los polifenoles, de los cuales hay variedad de tipos, los cuales son clasificados en base a su estructura química. Los polifenoles son capaces de inducir una respuesta inmune participando en múltiples vías de señalización actuando principalmente con el fin de ser un agente antiinflamatorio y terapéutico en las patologías, por ejemplo, en el cáncer colorrectal.

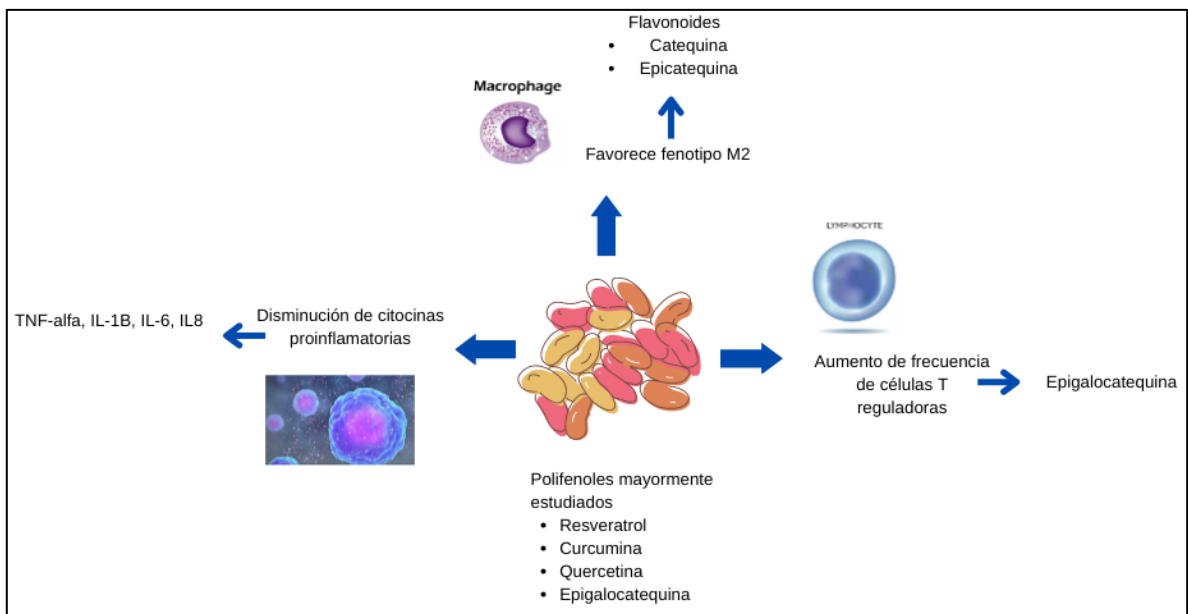


Figura N° 8: Esquema resumen (Elaboración propia)

7. PROPUESTA

Se ha establecido que el procesamiento de las leguminosas disminuye su calidad nutricional, debido a procesamientos como el remojo. Generalmente el agua producto del remojo de las legumbres es desechado, sin embargo, se ha establecido que esta solución aún podría tener propiedades beneficiosas para el ser humano, es por esto que mi propuesta consiste en que esta solución no sea desechada, para esto he establecido un esquema el cual podría demostrar el efecto modulador de que disminuyan las citocinas proinflamatorias.

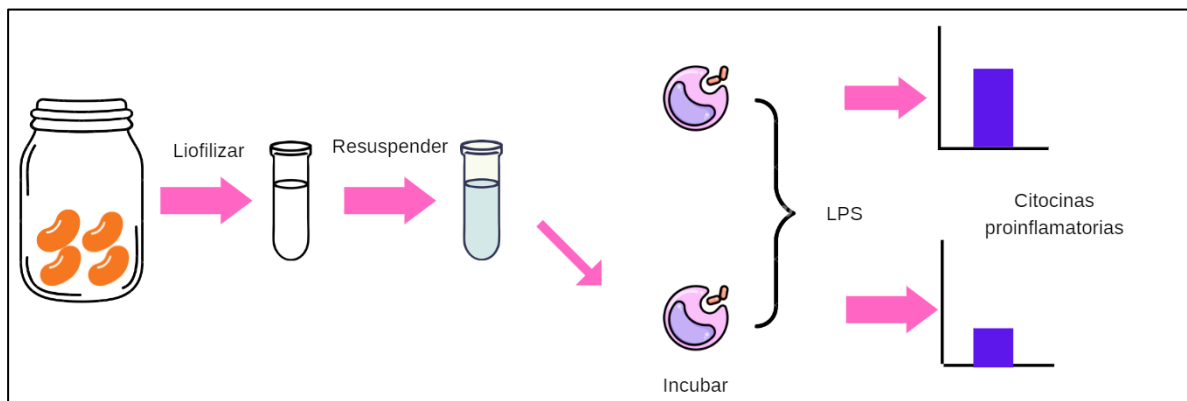


Figura N°9: Esquema propuesta

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García-Hernández M, Guerrero-Ramírez G, Castro-Corona MdlÁ, Medina-de-la-Garza CE. Inmunomoduladores como terapia adyuvante en la enfermedad infecciosa. *Medicina Universitaria*. 2009;11(45):247-59.
2. Cauerhff A. Respuesta inmune: anticuerpos, alergias, vacunas y reproducción humana: Eudeba; 2007. 148 p.
3. Nicholls EF, Madera L, Hancock RE. Immunomodulators as adjuvants for vaccines and antimicrobial therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1213:46-61.
4. Durcan L, Petri M. Immunomodulators in SLE: Clinical evidence and immunologic actions. *Journal of Autoimmunity*. 2016;74:73-84.
5. Delgado-Andrade C, Olías R, Jiménez-López JC, Clemente A. Aspectos de las legumbres nutricionales y beneficiosos para la salud humana. *Arbor*. 2016;192(779):a313.
6. Hachimura S, Totsuka M, Hosono A. Immunomodulation by food: impact on gut immunity and immune cell function. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2018;82(4):584-99.
7. César Salinas Carmona M. Principios de inmunología aplicados a la hematología. In: Pérez JCJ, Almaguer DG, editors. *Hematología La sangre y sus enfermedades*, 4e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2016.
8. Kolliker Frers R. *Inmunología: Corpus Editorial*; 2016. 901 p.
9. Paola TP. Visión panorámica del sistema inmune. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2012;23(4):446-57.
10. Punt J, Stranford SA, Jones PP, Owen JA. Células, órganos y microambientes del sistema inmune. *KUBY Inmunología*, 8e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020.
11. Díaz Martín D, Úbeda Cantera M, López Suárez A, Álvarez de Mon Soto M. Respuesta inmune innata y sus implicaciones fisiopatológicas. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2017;12(24):1388-97.
12. Monserrat Sanz J, Gómez Lahoz AM, Sosa Reina MD, Prieto Martín A. Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. *Medicine*. 2017;12(24):1369-78.
13. Reyes Martín E, Rodríguez Pastore MI, Monserrat Sanz J, Díaz Martín D, Prieto Martín A, Álvarez-Mon Soto M. Respuesta inmune innata o inespecífica. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2009;10(28):1861-7.
14. Prieto Martín A, Barbarroja Escudero J, Barcenilla Rodríguez H, Díaz Martín D. Funciones de los linfocitos B. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2013;11(28):1752-9.
15. Monserrat Sanz J, García Torrijos C, Díaz Martín D, Prieto Martín A. Linfocitos natural killer. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2013;11(28):1728-36.
16. Feria Díaz GE, Leyva Proenza CA, Concepción Parra W, Castro Maquilón AG, Larrea Meza IS. Papel de las citoquinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide. *Correo Científico Médico*. 2020;24:341-60.

17. Masi A, Glozier N, Dale R, Guastella AJ. The Immune System, Cytokines, and Biomarkers in Autism Spectrum Disorder. *Neuroscience bulletin*. 2017;33(2):194-204.
18. Hussain MT, Iqbal AJ, Norling LV. The Role and Impact of Extracellular Vesicles in the Modulation and Delivery of Cytokines during Autoimmunity. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(19):7096.
19. López Plaza B, Bermejo López LM. [Nutrition and immune system disorders]. *Nutr Hosp*. 2017;34(Suppl 4):68-71.
20. Elmadfa I, Meyer AL. The Role of the Status of Selected Micronutrients in Shaping the Immune Function. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2019;19(8):1100-15.
21. Vilaplana i Batalla M. Nutrición y sistema inmunitario. *Farmacia Profesional*. 2015;29(6):22-5.
22. van Brakel L, Mensink RP, Wesseling G, Plat J. Nutritional Interventions to Improve Asthma-Related Outcomes through Immunomodulation: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(12):3839.
23. Medina-Jiménez AK, Monroy-Torres R. Repurposing Individualized Nutritional Intervention as a Therapeutic Component to Prevent the Adverse Effects of Radiotherapy in Patients With Cervical Cancer. *Frontiers in oncology*. 2020;10:595351-.
24. Wickramasinghe K, Wilkins E, Foster C, Fadhil I, Hammerich A, Slama S, et al. The development of national multisectoral action plans for the prevention and control of noncommunicable diseases: experiences of national-level stakeholders in four countries. *Global health action*. 2018;11(1):1532632-.
25. Mikkelsen B, Williams J, Rakovac I, Wickramasinghe K, Hennis A, Shin H-R, et al. Life course approach to prevention and control of non-communicable diseases. *BMJ (Clinical research ed)*. 2019;364:l257-l.
26. Hancock RE, Nijnik A, Philpott DJ. Modulating immunity as a therapy for bacterial infections. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(4):243-54.
27. Singh A, Peppas NA. Hydrogels and scaffolds for immunomodulation. *Adv Mater*. 2014;26(38):6530-41.
28. Jindal A, Sarkar S, Alam A. Nanomaterials-Mediated Immunomodulation for Cancer Therapeutics. *Frontiers in chemistry*. 2021;9:629635-.
29. Martínez Manrique CE. Modulación de la respuesta inmune: tendencias actuales. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2006;25:0-.
30. Qin G, Wang F, Liang H, Tang S, Shekh K, Wang Y, et al. Subchronic Study of a White Kidney Bean (*Phaseolus vulgaris*) Extract with α -Amylase Inhibitory Activity. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9272345.
31. Rodríguez L, Mendez D, Montecino H, Carrasco B, Arevalo B, Palomo I, et al. Role of *Phaseolus vulgaris* L. in the Prevention of Cardiovascular Diseases-Cardioprotective Potential of Bioactive Compounds. *Plants (Basel, Switzerland)*. 2022;11(2):186.
32. Alcázar-Valle M, Lugo-Cervantes E, Mojica L, Morales-Hernández N, Reyes-Ramírez H, Enríquez-Vara JN, et al. Bioactive Compounds, Antioxidant Activity, and Antinutritional Content of Legumes: A Comparison between Four *Phaseolus* Species. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020;25(15):3528.

33. Ganesan K, Xu B. Polyphenol-Rich Dry Common Beans (*Phaseolus vulgaris* L.) and Their Health Benefits. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(11):2331.
34. Hidalgo M, Rodríguez V, Porras O. Una mirada actualizada de los beneficios fisiológicos derivados del consumo de legumbres. *Revista chilena de nutrición*. 2018;45:32-44.
35. Mba OI, Kwofie EM, Ngadi M. Kinetic modelling of polyphenol degradation during common beans soaking and cooking. *Heliyon*. 2019;5(5):e01613-e.
36. Mecha E, Leitão ST, Carbas B, Serra AT, Moreira PM, Veloso MM, et al. Characterization of Soaking Process' Impact in Common Beans Phenolic Composition: Contribute from the Unexplored Portuguese Germplasm. *Foods (Basel, Switzerland)*. 2019;8(8):296.
37. Eze JI, Ndukwe S. Effect of methanolic extract of *Mucuna pruriens* seed on the immune response of mice. *Comparative Clinical Pathology*. 2012;21(6):1343-7.
38. Hashiguchi A, Hitachi K, Zhu W, Tian J, Tsuchida K, Komatsu S. Mung bean (*Vigna radiata* (L.)) coat extract modulates macrophage functions to enhance antigen presentation: A proteomic study. *Journal of Proteomics*. 2017;161:26-37.
39. Lee S-J, Lee JH, Lee H-H, Lee S, Kim SH, Chun T, et al. Effect of mung bean ethanol extract on pro-inflammatory cytokines in LPS stimulated macrophages. *Food Science and Biotechnology*. 2011;20(2):519-24.
40. Perez-Hernandez LM, Nugraheni K, Benohoud M, Sun W, Hernández-Álvarez AJ, Morgan MRA, et al. Starch Digestion Enhances Bioaccessibility of Anti-Inflammatory Polyphenols from Borlotti Beans (*Phaseolus vulgaris*). *Nutrients*. 2020;12(2):295.
41. Singh B, Singh JP, Kaur A, Singh N. Phenolic composition and antioxidant potential of grain legume seeds: A review. *Food Research International*. 2017;101:1-16.
42. Mileo AM, Nisticò P, Miccadei S. Polyphenols: Immunomodulatory and Therapeutic Implication in Colorectal Cancer. *Frontiers in immunology*. 2019;10:729-.
43. Lizárraga-Velázquez CE, Hernández C, González-Aguilar GA, Basilio-Heredia J. Propiedades antioxidantes e inmunoestimulantes de polifenoles en peces carnívoros de cultivo. *CienciaUAT*. 2018;12:127-36.
44. Shakoor H, Feehan J, Apostolopoulos V, Platat C, Al Dhaheri AS, Ali HI, et al. Immunomodulatory Effects of Dietary Polyphenols. *Nutrients*. 2021;13(3):728.
45. Chávez-Mendoza C, Sánchez E. Bioactive Compounds from Mexican Varieties of the Common Bean (*Phaseolus vulgaris*): Implications for Health. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2017;22(8):1360.
46. Pérez-Perez LM, Toro Sánchez CLD, Sánchez Chavez E, González Vega RI, Reyes Díaz A, Borboa Flores J, et al. Bioaccesibilidad de compuestos antioxidantes de diferentes variedades de frijol (*Phaseolus vulgaris* L.) en México, mediante un sistema gastrointestinal in vitro. *Biotecnia*. 2020;22:117-25.
47. Khan H, Sureda A, Belwal T, Çetinkaya S, Süntar İ, Tejada S, et al. Polyphenols in the treatment of autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2019;18(7):647-57.
48. Ding S, Jiang H, Fang J. Regulation of Immune Function by Polyphenols. *Journal of immunology research*. 2018;2018:1264074-.

49. Yahfoufi N, Alsadi N, Jambi M, Matar C. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*. 2018;10(11):1618.
50. García-Ishimine RF. Los polifenoles y la inmunidad: Polyphenols and immunity. *Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque*. 2021;6(4).
51. Rodríguez Madrera R, Campa Negrillo A, Suárez Valles B, Ferreira Fernández JJ. Phenolic Content and Antioxidant Activity in Seeds of Common Bean (*Phaseolus vulgaris* L.). *Foods (Basel, Switzerland)*. 2021;10(4):864.
52. Ombra MN, d'Acierno A, Nazzaro F, Riccardi R, Spigno P, Zaccardelli M, et al. Phenolic Composition and Antioxidant and Antiproliferative Activities of the Extracts of Twelve Common Bean (*Phaseolus vulgaris* L.) Endemic Ecotypes of Southern Italy before and after Cooking. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016:1398298-.
53. Shen P, Lin W, Deng X, Ba X, Han L, Chen Z, et al. Potential Implications of Quercetin in Autoimmune Diseases. *Frontiers in immunology*. 2021;12:689044-.
54. Yang Q-Q, Gan R-Y, Ge Y-Y, Zhang D, Corke H. Polyphenols in Common Beans (*Phaseolus vulgaris* L.): Chemistry, Analysis, and Factors Affecting Composition. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2018;17(6):1518-39.
55. Calderón Guzmán D, Juárez Olguín H, Veloz Corona Q, Ortiz Herrera M, Osnaya Brizuela N, Barragán Mejía G. Consumption of Cooked Common Beans or Saponins Could Reduce the Risk of Diabetic Complications. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2020;13:3481-6.
56. Olas B, Urbańska K, Bryś M. Saponins as Modulators of the Blood Coagulation System and Perspectives Regarding Their Use in the Prevention of Venous Thromboembolic Incidents. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020;25(21):5171.
57. Lepenies B, Lang R. Editorial: Lectins and Their Ligands in Shaping Immune Responses. *Frontiers in Immunology*. 2019;10.
58. Fujita T, Matsushita M, Endo Y. The lectin-complement pathway--its role in innate immunity and evolution. *Immunol Rev*. 2004;198:185-202.
59. Jandú JJB, Moraes Neto RN, Zigmignan A, de Sousa EM, Brelaz-de-Castro MCA, Dos Santos Correia MT, et al. Targeting the Immune System with Plant Lectins to Combat Microbial Infections. *Frontiers in pharmacology*. 2017;8:671-.
60. del Cornò M, Scazzocchio B, Masella R, Gessani S. Regulation of Dendritic Cell Function by Dietary Polyphenols. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016;56(5):737-47.
61. Campbell NK, Fitzgerald HK, Fletcher JM, Dunne A. Plant-Derived Polyphenols Modulate Human Dendritic Cell Metabolism and Immune Function via AMPK-Dependent Induction of Heme Oxygenase-1. *Frontiers in immunology*. 2019;10:345-.
62. Dugo L, Belluomo MG, Fanali C, Russo M, Cacciola F, Maccarrone M, et al. Effect of Cocoa Polyphenolic Extract on Macrophage Polarization from Proinflammatory M1 to Anti-Inflammatory M2 State. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017;2017:6293740-.

63. Tekin İÖ, Marotta F. Chapter 22 - Polyphenols and Immune System. In: Watson RR, Preedy VR, Zibadi S, editors. *Polyphenols: Prevention and Treatment of Human Disease (Second Edition)*: Academic Press; 2018. p. 263-76.
64. Long J, Guan P, Hu X, Yang L, He L, Lin Q, et al. Natural Polyphenols as Targeted Modulators in Colon Cancer: Molecular Mechanisms and Applications. *Frontiers in immunology*. 2021;12:635484-.
65. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016:7432797-.
66. Lee JK, Kim SY, Kim YS, Lee WH, Hwang DH, Lee JY. Suppression of the TRIF-dependent signaling pathway of Toll-like receptors by luteolin. *Biochem Pharmacol*. 2009;77(8):1391-400.
67. Azam S, Jakaria M, Kim I-S, Kim J, Haque ME, Choi D-K. Regulation of Toll-Like Receptor (TLR) Signaling Pathway by Polyphenols in the Treatment of Age-Linked Neurodegenerative Diseases: Focus on TLR4 Signaling. *Frontiers in immunology*. 2019;10:1000-.
68. Ford CT, Richardson S, McArdle F, Lotito SB, Crozier A, McArdle A, et al. Identification of (poly)phenol treatments that modulate the release of pro-inflammatory cytokines by human lymphocytes. *The British journal of nutrition*. 2016;115(10):1699-710.
69. Cháirez-Ramírez MH, de la Cruz-López KG, García-Carrancá A. Polyphenols as Antitumor Agents Targeting Key Players in Cancer-Driving Signaling Pathways. *Frontiers in pharmacology*. 2021;12:710304-.
70. Martínez-Alonso C, Taroncher M, Castaldo L, Izzo L, Rodríguez-Carrasco Y, Ritieni A, et al. Effect of Phenolic Extract from Red Beans (*Phaseolus vulgaris* L.) on T-2 Toxin-Induced Cytotoxicity in HepG2 Cells. *Foods (Basel, Switzerland)*. 2022;11(7):1033.

