



## Trabajo Fin de Grado

# Revisión Bibliográfica sobre el consumo de vegetales del género Allium y su efecto preventivo en el cáncer de colon

Autor del trabajo: Sara Sancho Merino

Tutor: Carlos Serón Arbeloa. Área de Medicina.

Fecha de presentación: 25 de junio de 2021



## Resumen

**Introducción:** Desde la antigüedad, los vegetales pertenecientes al género *Allium*, como el ajo, han mostrado tener efectos beneficiosos para la salud. Los efectos derivados de su consumo son debido a su alto contenido en compuestos bioactivos capaces de actuar en el organismo y ayudar a mejorar el estado de salud. En el presente trabajo se ha realizado una revisión actualizada de los mecanismos anticancerígenos sobre el cáncer de colon que presentan los compuestos organosulfurados presentes tanto en el ajo como en sus distintas formas alimenticias (ajo envejecido, ajo negro y ajo en polvo).

**Objetivo:** El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es conocer los efectos beneficiosos del ajo y sus componentes en la prevención del cáncer de colon.

**Metodología:** Búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos: Web of Science y Pubmed. Para la selección de los artículos más adecuados, los criterios de inclusión han sido publicaciones tanto sobre el cáncer de colon como de los pólipos adenomatosos, ya que son los precursores de esta neoplasia. De los resultados obtenidos de la búsqueda se han seleccionado con prioridad aquellas publicaciones en las que existía una relación entre los compuestos organosulfurados y la salud. Y se han expuesto aquellos que están directamente correlacionados con el consumo de ajo y el efecto anticancerígeno.

**Resultados:** De todas las publicaciones revisadas, se expusieron finalmente 11 artículos que cumplieran los criterios de inclusión y se adecuaban al objetivo de valorar la relación entre el consumo de ajo y el mecanismo anticancerígeno frente al cáncer de colon.

**Conclusiones:** Después de la revisión de la bibliografía disponible sobre este tema, se ha demostrado que el ajo posee propiedades anticancerígenas frente al cáncer de colon. Sin embargo, no se han obtenido resultados concluyentes que establezcan un efecto preventivo sobre esta neoplasia en humanos.

**Palabras clave:** cáncer de colon, ajo, compuestos organosulfurados, efecto preventivo y anticancerígeno



## Abstract

**Introduction:** Since ancient times, vegetables belonging to the genus *Allium*, such as garlic, have been shown to have beneficial effects on health. The effects derived from its consumption are due to its high content of bioactive compounds capable of acting in the body and helping to improve health. In the present work, an updated review of the anticancer mechanisms on colon cancer presented by the organosulfur compounds present both in garlic and in its different food forms (aged garlic, black garlic and garlic powder) has been carried out.

**Main Objective:** The main objective of this Final Degree Project is to know the beneficial effects of garlic and its components in the prevention of colon cancer.

**Methodology:** Bibliographic search in the main databases: Web of Science and Pubmed. For the selection of the most appropriate articles, the inclusion criteria have been publications on both colon cancer and adenomatous polyps, since they are the precursors of this neoplasm. From the results obtained from the search, those publications in which there was a relationship between organosulfur compounds and health were selected with priority. And those that are directly correlated with the consumption of garlic and the anticancer effect have been exposed.

**Results:** Of all the publications reviewed, 11 articles were finally presented that met the inclusion criteria and were consistent with the objective of assessing the relationship between garlic consumption and the anticancer mechanism against colon cancer.

**Main Conclusion:** After reviewing the available literature on this subject, it has been shown that garlic has anticancer properties against colon cancer. However, no conclusive results have been obtained that establish a preventive effect on this neoplasia in humans.

**Key words:** *colon cáncer, garlic, organosulfur compounds, preventive effect y anticancer.*



## Índice

|  |    |
|--|----|
| Resumen .....  | 2  |
| Abstract .....   | 3  |
| Listado de abreviaturas:.....  | 1  |
| 1. Introducción.....   | 2  |
| 1.1.  Cáncer de colon .....  | 2  |
| 1.2.  Fisiopatología del cáncer de colon .....   | 3  |
| 1.3.  Ajo.....   | 5  |
| 1.4.  Diferentes formas del ajo .....  | 7  |
| 1.4.1.  Ajo añejo o envejecido .....   | 7  |
| 1.4.2.  Ajo negro.....   | 7  |
| 1.4.3.  Ajo en polvo .....   | 8  |
| 1.5.  Compuestos de azufre / Compuestos organosulfurados .....                                 | 10 |
| 1.6.  Efectos del procesamiento y almacenamiento del ajo .....                                 | 11 |
| 1.7.  Interacciones del ajo con otros compuestos .....   | 12 |
| 1.8.  Mecanismos anticancerígenos del ajo .....  | 13 |
| 1.8.1.  Modulación de la actividad enzimática .....  | 13 |
| 1.8.2.  Inhibición de la formación de aductos de ADN .....                                     | 13 |
| 1.8.3.  Neutralización de radicales libres.....  | 13 |
| 1.8.4.  Efectos sobre la proliferación celular, apoptosis y crecimiento tumoral.....           | 13 |
| 1.8.5.  Protección frente a la formación de nitrosaminas .....                                 | 14 |
| 1.8.6.  Cambios epigenéticos.....  | 14 |
| 2.  Objetivos .....  | 15 |
| 3.  Material y Métodos .....   | 16 |
| 4.  Resultados .....   | 17 |
| 4.1.  Conocer los efectos beneficiosos del ajo y sus componentes en la prevención del CCR..... | 17 |
| 4.2.  Reconocer los mecanismos anticancerígenos del ajo.....                                   | 21 |
| 4.3.  Efectos del procesamiento del ajo sobre sus propiedades beneficiosas. ....               | 23 |
| 5.  Discusión.....   | 24 |
| 6.  Conclusiones .....   | 26 |
| 7.  Bibliografía.....  | 27 |
| Anexos.....  | 31 |



|  |    |
|--|----|
| <b>Anexo 1: Tabla 6.</b> Resumen de estudios que investigan los efectos beneficiosos del ajo y sus componentes en la prevención del cáncer de colon..... | 31 |
| <b>Anexo 2: Tabla 7.</b> Resumen de artículos que estudian los mecanismos anticancerígenos del ajo...  | 34 |
| <b>Anexo 3: Tabla 8.</b> Resumen de estudios que analizan los efectos del procesamiento del ajo sobre sus propiedades beneficiosas.....                  | 36 |



### Listado de abreviaturas:

- CCR: cáncer colorrectal
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
- IARC: International Agency for Research on Cancer
- BEDCA: Base de Datos Española de Composición de Alimentos
- VRN: Valor de Referencia de Nutrientes
- OSC: compuestos organosulfurados
- PTS: propil tiosulfinato
- SAC: S-alilcisteína o aliína
- SAMC: S-alilmercaptocisteína
- DAS: dialilsulfuro
- DADS: dialildisulfuro
- DATS: dialiltrisulfuro
- GST: glutatión S-transferasa
- CYP: citocromo P450
- AGE: extracto de ajo envejecido
- ROS: especies reactivas de oxígeno
- RR: riesgo relativo
- HR: Hazard Ratio
- IC: intervalo de confianza
- DPDS: disulfuro de dipropilo
- AC: cloruro de alilo
- AA: alcohol alílico

## 1. Introducción

### 1.1. Cáncer de colon

El cáncer es un problema global de salud pública que consiste en el crecimiento anormal y la proliferación no controlada de células malignas en el organismo. Se trata de una enfermedad multifactorial en la cual están dañados los mecanismos genéticos de regulación y control del crecimiento y reproducción celular, pero ocasionados mayoritariamente por la exposición a factores ambientales y de estilo de vida. Gran parte de las causas del cáncer guardan relación con la forma de vida, como la dieta, el sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo y el consumo de alcohol; por lo tanto su exposición es modificable y el cáncer mayormente prevenible <sup>(1)</sup>. Los tumores debidos a factores genéticos hereditarios representan una evidente minoría <sup>(2)</sup>.

Los últimos datos de 2018 muestran que para ambos sexos, el cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia maligna más diagnosticada y la segunda causa mortal relacionada con el cáncer en el mundo. Por sexos, en hombres es el tercero más diagnosticado y la cuarta causa de muerte por cáncer; y en mujeres es el segundo cáncer más frecuente y la tercera causa de muerte por tumores <sup>(3)</sup>.

A nivel nacional, la estimación para 2020 de la incidencia para este tipo de cáncer sería de 30.000 nuevos casos para ambos sexos, colocándose en tercera posición respecto al resto de tumores. Si se diferencia por sexos, en hombres serían alrededor de 17.000 casos nuevos, lo que le colocaría en cuarto lugar; y casi 13.000 para las mujeres, emplazando la segunda posición <sup>(4)</sup>.

En cuanto a la supervivencia, se pueden observar diferencias en función de la localización tumoral y del estadio de la neoplasia en el momento del diagnóstico. En el caso del cáncer de colon, la posibilidad de perdurar en el tiempo tras el diagnóstico es del 63% para hombres y del 64% para mujeres <sup>(4)</sup>. Actualmente, gracias a los programas de detección precoz y los novedosos tratamientos, la supervivencia está aumentando lentamente.

La información aportada por la incidencia y la mortalidad de las diferentes neoplasias y su distribución dependiendo de las características personales y de las poblaciones estudiadas generan diversas hipótesis sobre los factores que determinan el riesgo de adquirir cáncer. El estudio de esta problemática es una técnica básica para valorar la magnitud del cáncer, evaluar las necesidades asistenciales y plantear las prioridades preventivas.

## 1.2. Fisiopatología del cáncer de colon

Un 70% de los tumores colónicos se consideran esporádicos, alrededor de un 25% de los casos presentan algún antecedente familiar de cáncer de colon y sólo el 5% son síndromes hereditarios <sup>(5)</sup>.

Un desarrollo precoz de la neoplasia indica una mayor probabilidad de que exista un componente hereditario. La forma hereditaria más frecuente es el síndrome de Lynch. Se estima que representa entre el 2 y el 5 % de todos los CCR y se caracteriza por presentarlo en edades más jóvenes <sup>(6)</sup>.

El cáncer de colon se desarrolla, en más del 70% de casos, a partir de una lesión premaligna en el revestimiento interno del colon, estas afecciones se denominan pólipos (Figura 1) <sup>(7)</sup>.

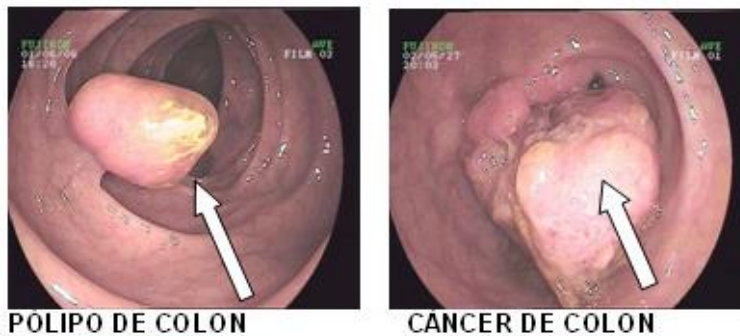


Figura 1. Imágenes de un pólipo y cáncer de colon <sup>7</sup>.

Algunos tipos de pólipos pueden convertirse en cáncer con el paso del tiempo, por lo general es un proceso lento que puede prolongarse aproximadamente 10 años <sup>(7)</sup>, pero no todos los pólipos se convierten en cáncer. La probabilidad de que un pólipo se vuelva canceroso depende del tipo de pólipo. Los dos tipos principales de pólipos son <sup>(8)</sup>:

- Los pólipos adenomatosos, que ocasionalmente se transforman en cáncer. Debido a esto, los adenomas se denominan afecciones precancerosas.
- Los pólipos hiperplásicos, los cuales son más frecuentes, pero en general no son preneoplásicos.

El tipo histológico más frecuente en el cáncer de colon es el adenocarcinoma, suponiendo casi el 90% del número total; estos cánceres se originan en las células que producen mucosidad para lubricar el interior del colon. Seguido de este, se encuentra el adenocarcinoma coloide o mucinoso



<sup>(7)</sup>. Otros tumores malignos menos relevantes son los linfomas, los sarcomas, los melanomas y los carcinomas de células pequeñas <sup>(9)</sup>.

Y, por lo que respecta a su localización en el diagnóstico, la mayoría de los casos se presentan distalmente, en sigma y recto. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento significativo de posiciones en el colon proximal <sup>(5)</sup>.

La incidencia del cáncer de colon varía en función de la edad, incrementándose de forma notoria a partir de los 50 años. El progresivo envejecimiento de la población, la exposición a riesgos ambientales y, más recientemente, el cribado de cáncer de colon, influyen de forma muy marcada en la evolución del número de casos observados de este tumor <sup>(8)</sup>.

Las pruebas de cribado permiten la detección de la enfermedad en su fase inicial (pólipo o CCR localizado en la pared intestinal). El objetivo del cribado es reducir la incidencia y la mortalidad por CCR <sup>(6)</sup>.

La etiología de esta neoplasia es multifactorial. Entre los factores de riesgo no modificables del cáncer de colon se encuentra la edad, con un aumento de la incidencia a partir de los 50 años, predisposición genética, enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedades hereditarias como la poliposis colónica familiar o el síndrome de Lynch <sup>(1, 2, 5, 7)</sup>.

Por otra parte se encuentran los factores de riesgo modificables como el sedentarismo, la obesidad, el tabaquismo y el consumo de alcohol. De todos ellos, el parámetro de más importancia es la dieta; ya que de los diversos tipos de tumores malignos, el cáncer de colon es el que tiene una mayor relación con la alimentación. Los elementos alimentarios que pueden aumentar el riesgo son el consumo elevado de carnes rojas y derivados cárnicos procesados, o carnes muy tostadas o cocinadas en contacto directo con el fuego. Por el contrario, la ingesta de alimentos ricos en fibra, cereales de grano entero, lácteos, verduras y frutas se ha visto que son protectores frente a este cáncer <sup>(1, 2, 5, 7)</sup>.

Los síntomas de alarma que hacen sospechar un cáncer de colon son la alteración del ritmo intestinal, el dolor abdominal, la rectorragia o hematoquecia <sup>(7)</sup>. Se tratan de síntomas generales e inespecíficos, por lo que precisan de un diagnóstico más preciso.

La relevancia del cáncer de colon ha conllevado a la búsqueda e implementación de pruebas que permitan realizar un diagnóstico precoz mediante estrategias de cribado poblacional en personas

de riesgo. Entre las técnicas de cribado, se encuentran la colonoscopia óptica o convencional que continua siendo la prueba de referencia para la valoración temprana, ya que permite la observación de la mucosa del colon y la realización de biopsias y extracción de pólipos. Pero a pesar de sus ventajas, se trata de una prueba dirigida solamente a ciertos grupos poblacionales puesto que requiere de sedación y anestesia, con ciertas complicaciones asociadas <sup>(9)</sup>.

Es por esto, que el test de sangre oculta en heces se ha extendido como técnica de cribado principal en el CCR. A diferencia de otros métodos, no es invasiva y tiene un coste bajo; lo que permite que se pueda extender a población general. El problema es que presenta una baja especificidad y sensibilidad que provoca numerosos falsos positivos. Por tanto, se ha reemplazado por el método de detección inmunológico ya que ha disminuido la cantidad de falsos positivos <sup>(5)</sup>.

Una de las pruebas de cribado emergentes es la colonoscopia virtual por tomografía computarizada. Esta exploración permite valorar por completo la luz del colon además de resto de estructuras abdominales, sin usar anestesia y con una duración inferior a los 10 minutos. Actualmente se emplea para aquellas personas en las que la colonoscopia convencional está contraindicada, no se pueda realizar o haya sido incompleta <sup>(5)</sup>.

Por último, una vez detectada la patología, se debe realizar una confirmación anatomopatológica mediante biopsia endoscópica <sup>(9)</sup>.

### 1.3. Ajo

El ajo (*Allium sativum*) es una especie perteneciente al género *Allium*, al cual también pertenecen otros vegetales como la cebolla o el puerro. Históricamente, este bulbo ha sido considerado una planta medicinal por sus numerosos efectos beneficiosos en la salud. Varios estudios epidemiológicos han respaldado una correlación inversa entre la ingesta dietética de vegetales *Allium*, especialmente el ajo, y el riesgo de padecer cáncer <sup>(10)</sup>.

Numerosa bibliografía evidencia la actividad antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana; y la capacidad de modular el sistema inmune <sup>(6)</sup>. Otras funciones biológicas reseñables son el efecto cardioprotector, hepatoprotector y neuroprotector <sup>(11)</sup>. Por último, destacar que la revisión crítica de la literatura epidemiológica respalda un vínculo entre el consumo de vegetales *Allium*, incluido el ajo, y la disminución del riesgo de cáncer colorrectal <sup>(12)</sup>.

**Tabla 1.** Información nutricional sobre la composición del ajo crudo (por 100 gramos de porción comestible).

|                               | cantidad         | VRN    |
|-------------------------------|------------------|--------|
| Agua (humedad)                | 70,4 g           |        |
| Valor energético              | 489 kJ /117 kcal |        |
| <i>Grasas</i>                 | 0,23 g           |        |
| de las cuales:                |                  |        |
| ácidos grasos saturados       | 0,05 g           |        |
| ácidos grasos monoinsaturados | 0,03 g           |        |
| ácidos grasos poliinsaturados | 0,1              |        |
| <i>Hidratos de carbono</i>    | 25,5             |        |
| de los cuales:                |                  |        |
| fibra alimentaria             | 1,2 g            |        |
| <i>Proteínas</i>              | 3,9375 g         |        |
| <i>Sal (sodio)</i>            | 19 mg            |        |
| <i>Vitaminas</i>              |                  |        |
| vitamina E                    | 0,1 mg           |        |
| folato                        | 4,8 µg           |        |
| niacina                       | 0,27 mg          |        |
| riboflavina                   | 0,02 mg          |        |
| tiamina                       | 0,16 mg          |        |
| vitamina B6                   | 0,32 mg          | 22,80% |
| vitamina C                    | 14 mg            | 17,50% |
| <i>Minerales</i>              |                  |        |
| calcio                        | 17,8 mg          |        |
| hierro                        | 1,2 mg           |        |
| potasio                       | 446 mg           | 22,30% |
| magnesio                      | 24,1 mg          |        |
| fósforo                       | 134 mg           | 19,14% |
| yodo                          | 4,7 µg           |        |
| selenio                       | 0,5 µg           |        |
| zinc                          | 1,1 mg           |        |

\*VRN: Valor de Referencia de Nutrientes

Fuente: Tabla autocompletada a partir de los datos de BEDCA <sup>(13)</sup>.

Estas propiedades son atribuidas a su alto contenido en compuestos bioactivos, entre los cuales destacan los constituyentes propios de los vegetales como los fitoesteroles, flavonoides, polifenoles, saponinas, compuestos fenólicos, y compuestos de azufre, entre otros. Pero cabe resaltar la importancia de su contenido en compuestos organosulfurados, ya que a ellos se les atribuyen la mayoría de sus beneficios saludables <sup>(14)</sup>.

Pero no todos los compuestos de azufre tienen efectos biológicos deseables, ya que existen componentes del género *Allium*, como el propil tiosulfonato de propano (PTS) que se ha visto que posee genotoxicidad <sup>(14)</sup>. A partir de esta premisa, se han iniciado nuevos estudios para confirmar la veracidad de este hecho <sup>(15, 16)</sup>.

Las notables propiedades del ajo junto con su extendido consumo dentro de la dieta humana, hacen que sea de gran interés la pormenorización de todos sus detalles.

#### 1.4. Diferentes formas del ajo

##### 1.4.1. Ajo añejo o envejecido

El ajo añejo es el resultado del envejecimiento del ajo fresco en etanol durante un periodo superior a los 10 meses a temperatura ambiente.

Es menos irritante y no produce los efectos indeseados del ajo crudo, además es adecuado para un uso prolongado <sup>(17)</sup>.

Durante los procesos de envejecimiento, aumentan los niveles de compuestos beneficiosos, como la S-alilcisteína o aliína (SAC). Durante este proceso muchos compuestos químicos volátiles e inestables, como la alicina, un tiosulfonato, se convierten en compuestos más estables y se utilizan para crear compuestos como S-alilmercaptocisteína (SAMC) <sup>(18)</sup>, un compuesto de azufre soluble en agua con propiedades anticancerígenas ya que inhibe el crecimiento celular y promueve la apoptosis en varias líneas celulares cancerosas. Algunos estudios también han informado que la actividad antioxidante de los compuestos fenólicos del ajo envejecido es significativamente mayor que la del ajo crudo <sup>(19)</sup>.

##### 1.4.2. Ajo negro

El ajo negro se obtiene del ajo fresco que ha sido fermentado durante un período de tiempo variable a una temperatura alta y con una elevada humedad. El proceso oscurece los dientes de ajo, les da un sabor dulce y altera su consistencia, otorgándoles un aspecto gelatinoso <sup>(20)</sup>.

En comparación con el ajo fresco, el ajo negro tiene un contenido reducido de alicina; la disminución del contenido de alicina hace que el ajo negro no libere el fuerte sabor desagradable característico del ajo fresco <sup>(21)</sup>.

El ajo negro también tiene un alto contenido de polisacáridos, azúcares reductores, proteínas, compuestos fenólicos, compuestos orgánicos de azufre y melanoidinas <sup>(22)</sup>.

La calidad del ajo negro, incluida su bioactividad y textura, dependen de la temperatura durante el procesamiento térmico; además de la humedad y la fermentación. Los estudios muestran que una temperatura de 70°C es la mejor condición para el envejecimiento del ajo <sup>(21)</sup>.

Debido a esta gran variabilidad, no se puede concretar de manera precisa el contenido de los diferentes compuestos del ajo negro, ya que están sujetos a los múltiples parámetros del procesamiento.

#### 1.4.3. Ajo en polvo

La alicina, formada por la reacción enzimática de la aliína, es el principal compuesto que se encuentra en el ajo en polvo. Este compuesto es volátil e inestable, por lo que es muy sensible al procesado <sup>(23)</sup>.

El polvo está hecho de dientes de ajo triturados, secados y pulverizados. La cantidad de alicina en el ajo en polvo deshidratado es diferente, pero se estima que es inferior al 1% y en comparación con el ajo crudo, más de la mitad de la alicina se pierde durante el procesamiento <sup>(14)</sup>. Se estima que el contenido de alicina puede estar entre 3,6 y 13,6 miligramos <sup>(24)</sup>.

La conversión del ajo en polvo generalmente se realiza mediante secado térmico que puede afectar el contenido de alicina. Para conservar el contenido de la misma en el ajo en polvo, se recomienda un secado suave (> 50 ° C) y lento (3-4 días) con aire caliente <sup>(14)</sup>.

El mejor método de secado, pero no el más económico, es el secado por congelación de dientes enteros a 20 ° C <sup>(14)</sup>.

Si se compara la composición del ajo en polvo con el ajo crudo, se observa que el valor calórico aumenta, al igual que el resto de componentes. Al concentrar el ajo, conseguimos que el contenido de vitaminas y minerales aumente, y debido a esto el ajo en polvo tiene alto contenido de folato, riboflavina, vitamina B6, calcio, hierro, potasio, magnesio, fósforo, selenio y zinc <sup>(13, 25)</sup> (Tabla 2).

**Tabla 2.** Información nutricional sobre la composición del ajo en polvo (por 100 gramos de porción comestible).

|                               | cantidad          | VRN     |
|-------------------------------|-------------------|---------|
| Agua (humedad)                | 6,45 g            |         |
| Valor energético              | 1545 kJ /371 kcal |         |
| <i>Grasas</i>                 | 0,73 g            |         |
| de las cuales:                |                   |         |
| ácidos grasos saturados       | 0,249 g           |         |
| ácidos grasos monoinsaturados | 0,115g            |         |
| ácidos grasos poliinsaturados | 0,178 g           |         |
| <i>Hidratos de carbono</i>    | 72,73 g           |         |
| de los cuales:                |                   |         |
| fibra alimentaria             | 9 g               |         |
| <i>Proteínas</i>              | 16,55 g           |         |
| <i>Sal (sodio)</i>            | 60 mg             |         |
| <i>Vitaminas</i>              |                   |         |
| vitamina A                    | 53 µg             |         |
| vitamina E                    | 0,67mg            |         |
| folato                        | 47 µg             | 23,50%  |
| niacina                       | 1,458 mg          |         |
| riboflavina                   | 0,267 mg          | 19,07%  |
| tiamina                       | 0,15 mg           |         |
| vitamina B6                   | 1,654 mg          | 118,14% |
| vitamina C                    | 1,2 mg            |         |
| <i>Minerales</i>              |                   |         |
| calcio                        | 646 mg            | 80,75%  |
| hierro                        | 8,68 mg           | 62%     |
| potasio                       | 1193 mg           | 59,65%  |
| magnesio                      | 264 mg            | 70,40%  |
| fósforo                       | 414 mg            | 59,14%  |
| yodo                          | 2,7 µg            |         |
| selenio                       | 23,9 µg           | 43,45%  |
| zinc                          | 2,99 mg           | 29,90%  |

\*VRN: Valor de Referencia de Nutrientes

Fuente: Tabla autocompletada a partir de los datos de BEDCA <sup>(13)</sup>.

### 1.5. Compuestos de azufre / Compuestos organosulfurados

Los compuestos de azufre (organosulfurados) son metabolitos fitoquímicos constituidos por átomos de azufre unidos al grupo cianato en forma cíclica o no cíclica <sup>(14)</sup>. Estos elementos de los vegetales *Allium* son los responsables de su olor y sabor característicos <sup>(26)</sup> y de sus características funcionales.

El ajo contiene numerosos componentes activos, de entre los que destacan sus compuestos azufrados. Entre los componentes funcionales que contienen azufre descritos en el ajo se incluyen tanto los compuestos solubles en aceite como en agua. Entre estos destacan la aliína, alicina, ajoeno, sulfuro de dialilo, disulfuro de dialilo, trisulfuro de dialilo, ajoeno y diferentes sulfóxidos de alqu(en)il cisteína (Tabla 3) <sup>(27)</sup>.

**Tabla 3.** Principales compuestos organosulfurados presentes en los vegetales *Allium* <sup>(28)</sup>.

| Chemical structure   | Compound  | Abbreviation |
|--|---|--------------|
| <b>Lipid-soluble compounds</b>   |   |              |
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$                                      | S-Allylcysteine sulfoxide (Alliin)                      |              |
| $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$  | S-Propenylcysteine sulfoxide<br>(lacrimatory precursor) |              |
| $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$                                    | S-Propylcysteine sulfoxide                              |              |
| $\text{CH}_3-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$  | S-Methylcysteine sulfoxide                              |              |
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  | Alicin  |              |
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ | Ajoene  |              |
| $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{SO}$  | Propanethial S-oxide<br>(lacrimatory factor)            |              |
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$   | Diallylsulfide  | DAS          |
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$  | Diallyldisulfide  | DADS         |
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$   | Diallyltrisulfide                                       | DATS         |
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$   | Allylmethylsulfide                                      | AMS          |
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$  | Allylmethyldisulfide                                    | AMDS         |
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$   | Allylmethyltrisulfide                                   | AMTS         |
| $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$   | Dipropylsulfide   | DPS          |
| $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$  | Dipropyldisulfide                                       | DPDS         |
| $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$                                       | Dipropyltrisulfide                                      | DPTS         |
| $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$   | Propylmethylsulfide                                     | PMS          |
| $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$  | Propylmethyldisulfide                                   | PMDS         |
| $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_3$   | Propylmethyltrisulfide                                  | PMTS         |
| <b>Water-soluble compounds</b>   |   |              |
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$  | S-Allylcysteine   | SAC          |
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{COOH}$                                       | S-Allylmercaptocysteine                                 | SAMC         |
| $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{S}-\text{H}$  | Allylmercaptan  | AM           |

Si el bulbo está intacto y fresco, el componente mayoritario identificado es la aliína o alil cisteína sulfóxido. La aliína es una sustancia inodora e inestable, que cuando se corta, pica o tritura el ajo, se transforma enzimáticamente en alicina <sup>(28)</sup>, la cual representa casi el 70% del total de tiosulfatos, y otros compuestos azufrados, como los tiosulfatos, por la acción de la enzima alinasa. Estos últimos son muy inestables y se transforman con extrema rapidez en otros compuestos organosulfurados como DAS, DADS, DATS y ajoenos <sup>(29)</sup>. Son compuestos reactivos y térmicamente inestables, esto se debe tener en cuenta durante las diferentes etapas del proceso analítico <sup>(30)</sup>.

### 1.6. Efectos del procesamiento y almacenamiento del ajo

Los compuestos bioactivos pueden sufrir una degradación no deseada durante el procesamiento y especialmente con las tecnologías convencionales, como el tratamiento térmico, pueden influir negativamente en los efectos fisiológicos.

En primer lugar, se debe aclarar que en la mayoría de los casos el procesamiento de los alimentos es necesario. En el caso del ajo, las propiedades funcionales de la mayoría de los OSC se obtienen después del procesamiento mecánico, como por ejemplo, cortar, masticar o triturar <sup>(31)</sup>.

Además del procesamiento industrial, las preparaciones alimenticias domésticas comúnmente incluyen tratamientos térmicos como freír y hervir <sup>(31)</sup>. Si las verduras se tratan térmicamente antes del consumo, puede resultar en la inactivación enzimática, disminuyendo así el contenido de los componentes bioactivos y por tanto, los efectos biológicos del ajo. Además, los tratamientos térmicos también pueden cambiar la apariencia del ajo como tal y dar como resultado pérdidas de calidad inaceptables. Es por ello que controlar la actividad enzimática es clave para obtener los efectos beneficiosos deseados en humanos <sup>(32)</sup>.

Las nuevas tecnologías, como los campos eléctricos pulsados, las descargas eléctricas de alto voltaje, los ultrasonidos, la alta presión y la enzimología, tienen el potencial de conservar la concentración de compuestos bioactivos intactos en los productos alimenticios. Sin embargo, el conocimiento actual sobre estas posibilidades es insuficiente <sup>(32)</sup>. Simultáneamente, se están estudiando las posibilidades de la extracción asistida por altas presiones visto que puede permitir la producción de extractos funcionales, además de aumentar la biodisponibilidad de los nutrientes <sup>(33)</sup>.

En resumen, es esencial identificar el mejor tipo de procesamiento y las condiciones óptimas para reducir los efectos negativos del procesamiento sobre los componentes bioactivos del ajo.



### 1.7. Interacciones del ajo con otros compuestos

Existen diferentes componentes de la dieta que son capaces de ejercer un efecto sinérgico con el ajo en el proceso cancerígeno del cáncer de colon. Los alimentos funcionales enriquecidos con selenio, además de la combinación de selenio con otros elementos es una estrategia habitual para aumentar las propiedades anticancerígenas <sup>(34-35)</sup>.

Además, los vegetales *Allium*, especialmente el ajo, son vegetales seleníferos que son capaces de absorber selenio inorgánico del suelo e incorporarlo a sustancias químicas orgánicas bioactivas en sus tejidos. El ajo plantado en suelo rico en selenio se ha introducido en la dieta humana como alimento funcional con una gran cantidad de fitoquímicos anticancerígenos. Por lo tanto, la combinación de OSC y Se podría potenciar sus actividades anticancerígenas <sup>(35)</sup>.

La mayoría de los alimentos de nuestra dieta contienen niveles muy bajos de selenio. El ajo fresco contiene alrededor de 5µg de selenio por cada 100 gramos <sup>(13)</sup>. Debido a esto, se debe cuantificar la dosis necesaria de selenio a la que se observa un efecto significativo beneficioso para la salud.

En definitiva, una posible estrategia en la quimioprevención del cáncer de colon puede ser el enfoque combinado de numerosos agentes quimiopreventivos, como el selenio con el sulfuro de alilo <sup>(36)</sup>. Pero más estudios son requeridos para comprobar su eficacia.

Por último, a pesar de los múltiples beneficios para la salud del consumo de ajo, existen situaciones clínicas en las que su ingesta está desaconsejada. Es el caso de las personas que tengan alteraciones en el sangrado, debido al efecto antiplaquetario del ajo. También se debe tener precaución con los fármacos metabolizados por CYP 3A4, a causa de la supresión de la enzima citocromo <sup>(14)</sup>.

## 1.8. Mecanismos anticancerígenos del ajo

### 1.8.1. Modulación de la actividad enzimática

Los estudios demuestran que los compuestos orgánicos de azufre modulan la actividad de la glutatión S-transferasa (GST), familia de enzimas que juegan un papel importante en la desintoxicación de carcinógenos. También modifican la de los citocromos P450 (CYP), familia de enzimas que activan numerosos carcinógenos químicos <sup>(28)</sup>. Pero los efectos sobre las enzimas que activan los carcinógenos no son suficientes para explicar la actividad preventiva del cáncer.

### 1.8.2. Inhibición de la formación de aductos de ADN

Se ha estudiado el posible efecto del ajo sobre este mecanismo antineoplásico; ya que se cree que la formación de aductos de ADN, segmento de ADN unido a una sustancia química, es uno de los pasos iniciales en la carcinogénesis provocada por sustancias químicas <sup>(28)</sup>.

### 1.8.3. Neutralización de radicales libres

Se ha visto que el ajo fresco y sus preparados son eficaces para inhibir la formación de radicales libres, refuerzan el mecanismo de captación de radicales endógenos, aumentan las enzimas antioxidantes celulares, como por ejemplo la superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa, y protegen las lipoproteínas de baja densidad de la oxidación por los radicales libres. Parece ser que aunque prácticamente todos los componentes del ajo poseen actividad antioxidante, los componentes con mayor capacidad podrían ser S-alil-cisteína y alicina. También se sugiere que el efecto antioxidante es dependiente de la dosis y el tiempo <sup>(29)</sup>.

### 1.8.4. Efectos sobre la proliferación celular, apoptosis y crecimiento tumoral

La apoptosis es un proceso crítico para el desarrollo embrionario normal y el mantenimiento de la homeostasis del tejido. La desregulación de la muerte celular programada provoca numerosos procesos patológicos, incluyendo el cáncer. Por lo tanto, la apoptosis es un importante objetivo en la terapia y prevención del cáncer. El efecto antiproliferativo de los compuestos orgánicos derivados del azufre, parece estar relacionado estrechamente con la inducción de la apoptosis. La exposición a DADS y DATS, provocó que las células sufrieran apoptosis, la cual puede observarse por cambios morfológicos celulares y/o la fragmentación del ADN <sup>(37)</sup>.

#### 1.8.5. Protección frente a la formación de nitrosaminas

La bibliografía hipotetiza sobre la capacidad de los vegetales *Allium* para suprimir la formación de compuestos N-nitrosos, los cuales son sustancias potencialmente carcinógenas que influyen en el riesgo de cáncer en humanos. En especial, los compuestos de alil azufre podrían ser los principales captadores de nitrito <sup>(14)</sup>.

#### 1.8.6. Cambios epigenéticos

La epigenética se define como el conjunto de modificaciones hereditarias del genoma que no implican un cambio en la secuencia del ADN.

Al influir en la expresión génica del individuo, las modificaciones epigenéticas determinan entre otros aspectos, la susceptibilidad a las enfermedades. Como tal, los mecanismos epigenéticos son esenciales para regular los procesos fisiológicos normales, y las alteraciones epigenéticas anómalas se han implicado en la patología de numerosas enfermedades. A diferencia de la herencia genética, las marcas epigenéticas están influenciadas por factores como el estilo de vida, el medio ambiente y el estado nutricional <sup>(38)</sup>.

Entre los numerosos compuestos bioactivos influyentes sobre este mecanismo se encuentran la genisteína de la soja, la curcumina de la cúrcuma y la alicina y el disulfuro de dialilo del ajo <sup>(38)</sup>.

Por lo tanto, la epigenética presenta un futuro prometedor para tratar y prevenir enfermedades como el cáncer.



## 2. Objetivos

El objetivo principal de este Trabajo Fin de Grado es conocer los efectos beneficiosos del ajo y sus componentes en la prevención del cáncer de colon.

Los objetivos secundarios son:

- Reconocer los mecanismos anticancerígenos del ajo.
- Distinguir los efectos del procesamiento del ajo sobre sus propiedades beneficiosas

### 3. Material y Métodos

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

Las bases de datos en las que se ha realizado la búsqueda bibliográfica han sido Web of Science y Pubmed principalmente. También se ha utilizado Alcorze, la herramienta de búsqueda de la Universidad de Zaragoza. Así mismo, se revisaron páginas web como GLOBOCAN o SEOM con el fin de obtener datos epidemiológicos de la patología.

Los descriptores empleados para la búsqueda de información fueron cáncer de colon, ajo, compuestos organosulfurados, efecto preventivo y anticancerígeno, utilizando los operadores booleanos AND y OR para construir la estrategia de búsqueda. Sus equivalentes en MeSH han sido: *colon cancer, garlic, organosulfur compounds, preventive effect y anticancer*.

Para la selección de los artículos más adecuados, los criterios de inclusión han sido publicaciones tanto sobre el cáncer de colon como de los pólipos adenomatosos, ya que son los precursores de esta neoplasia. También se han priorizado los estudios publicados en los últimos 5 años, aunque existen excepciones ya que es importante tener una visión retrospectiva de la situación. El idioma de elección ha sido el inglés y el español.

Los criterios de exclusión de una publicación han sido artículos que expongan el efecto de vegetales *Allium* distintos del ajo o que los compuestos organosulfurados estudiados no correspondieran con el ajo.

Por último, de los resultados obtenidos de la búsqueda se han seleccionado con prioridad aquellas publicaciones en las que existía una relación entre los compuestos organosulfurados y la salud. Y se han expuesto aquellos que están directamente correlacionados con el consumo de ajo y el efecto anticancerígeno.

#### 4. Resultados

Este Trabajo Fin de Grado se ha centrado en el estudio de la especie *Allium sativum*, conocida comúnmente como ajo, y de sus derivados alimenticios.

El ajo posee numerosos componentes funcionales que destacan por su papel en la prevención de numerosas enfermedades, siendo el cáncer el objeto de estudio de este trabajo.

A continuación, se detallan los resultados obtenidos tras la revisión bibliográfica de los artículos de mayor interés

##### 4.1. Conocer los efectos beneficiosos del ajo y sus componentes en la prevención del CCR

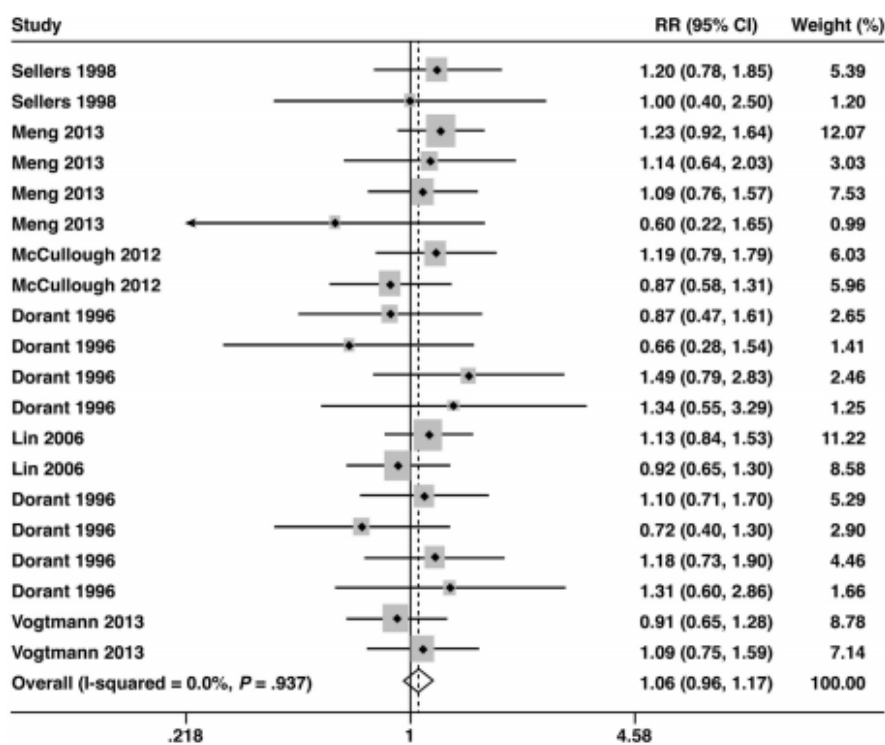
Tanaka et al. (2006) <sup>(18)</sup> desarrollaron un ensayo clínico de intervención a doble ciego con 37 pacientes diagnosticados de adenomas colorectales a los que se les administró extracto de ajo envejecido (AGE) a dosis altas (2,4 ml/día) como tratamiento activo y a dosis bajas (0,16 ml/día) como control durante 12 meses. Tras la intervención se halló que el número de adenomas aumentó linealmente en el grupo de control desde el principio pero el AGE suprimió significativamente tanto el tamaño como el número de adenomas de colon en los pacientes después de 12 meses de tratamiento con dosis altas de AGE ( $p=0,04$ ).

McCullough et al. (2012) <sup>(39)</sup> observaron mediante un estudio de cohorte prospectivo de 42,824 hombres y 56,876 mujeres el consumo promedio de ajo (“un diente o 4 batidos”) y de suplementos de ajo durante un año utilizando categorías de frecuencia que van desde “nunca” a “6 por día”. Durante 7 años de seguimiento, se diagnosticó CCR a 579 hombres y 551 mujeres. Los resultados dilucidaron que entre los hombres, el consumo diario de ajo se asoció con un riesgo no significativamente mayor de CCR (HR = 1,04, IC del 95%: 0,99-1,08 por cada diente adicional o “4 batidos” de ajo por semana), mientras que en las mujeres se encontró una asociación inversa débil del riesgo de CCR con el consumo de ajo en la dieta (HR = 0,95; IC del 95%: 0,91-1,00;  $p$  heterogeneidad por sexo = 0,03). El uso de suplementos de ajo no se relacionó con un menor riesgo de CCR en mujeres; y en los hombres, su uso se asoció con un mayor riesgo de CCR (HR = 1,85, IC del 95%: 1,13–3,03).

Zhu et al. (2014) <sup>(40)</sup> realizaron un metaanálisis en el cual recogieron información sobre estudios prospectivos que evaluaban las asociaciones entre los vegetales *Allium*, los suplementos de ajo y el riesgo de CCR en pacientes que ya habían sido diagnosticados de esta neoplasia. Tras su revisión, no se encontró asociación entre una mayor ingesta de vegetales *Allium* y el riesgo de CCR (RR=1,06; [IC] del 95%, 0,96–1,17; p= 0,26).

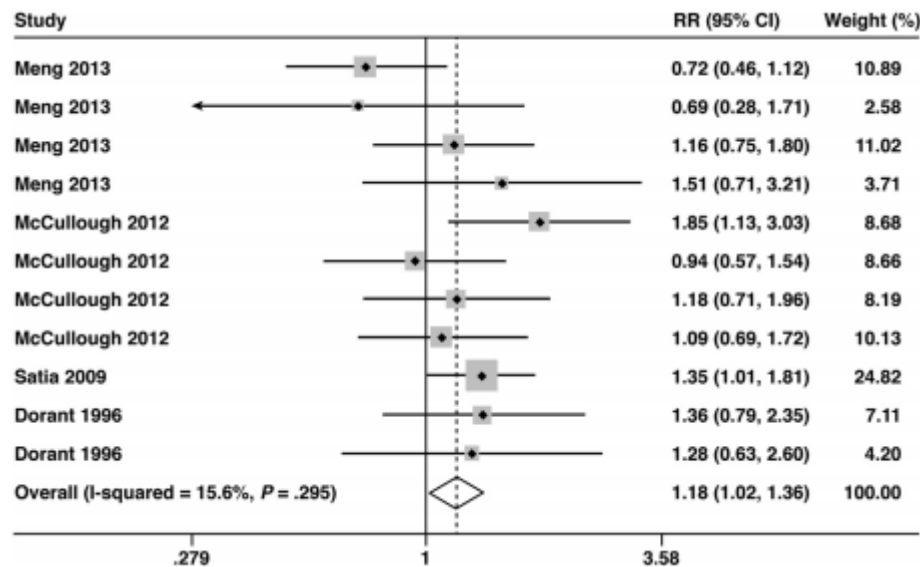
En el análisis de subgrupos, un mayor consumo de vegetales *Allium* se asoció marginalmente con un mayor riesgo de cáncer de colon entre las mujeres (RR=1,23; IC del 95%, 1,01-1,50; P =0,05) (Tabla 4).

**Tabla 4.** Esquema de los resultados sobre la ingesta de verduras *Allium* y riesgo de CCR de los estudios primarios del metaanálisis mediante un diagrama de efectos o *forest plot* <sup>(40)</sup>.



El uso de suplementos de ajo se asoció significativamente con un mayor riesgo de CCR (RR= 1,18; IC del 95%, 1,02-1,36; P=0,03) (Tabla 5) <sup>(40)</sup>.

**Tabla 5.** Esquema de los resultados sobre la ingesta de suplementos de ajo y riesgo de CCR de los estudios primarios del metaanálisis mediante un diagrama de efectos o *forest plot* <sup>(40)</sup>.



Charron et al. (2015) <sup>(41)</sup> llevaron a cabo un ensayo cruzado aleatorizado en humanos en el que 17 voluntarios consumieron una comida que contenía ajo (100 g de pan blanco, 15 g de mantequilla y 5 g de ajo crudo triturado) o una comida de control sin ajo (100 g de pan blanco y 15 g de mantequilla) después de 10 días de consumir una dieta controlada y sin ajo. Se recogió sangre antes y 3 horas después del consumo de la comida de prueba para el análisis de expresión génica en sangre completa. Y los hallazgos encontrados fueron que siete genes relacionados con la inmunidad y / o el cáncer se regularon positivamente en sangre 3 horas después del consumo de ajo crudo triturado.

Una reciente revisión sistemática elaborada por Chapelle et al. (2020) <sup>(42)</sup> sobre 4 metaanálisis de estudios observacionales demostró que cuando se evaluó el efecto del *Allium* y el ajo en su conjunto, no se informó ningún efecto protector. Sin embargo, cuando se estudió por separado, un metaanálisis encontró que el consumo de ajo se asoció con una reducción significativa del riesgo de CCR (RR = 0,76; IC del 95%: 0,67 a 0,85), y con una menor incidencia de cáncer de recto (RR = 0,76; IC del 95%: 0,59 a 0,98).





En el apartado de anexos, se muestra la Tabla 6 correspondiente a los artículos analizados en la revisión bibliográfica con un breve resumen de lo que se ha investigado en cada uno de ellos. Se ha utilizado el tipo de estudio, el número y tipo de pacientes, la intervención que se realizó y los resultados de cada uno de los estudios para poder llevar a cabo dicho análisis con la mejor especificidad posible a la hora de tratar de responder al objetivo de la revisión.

#### 4.2. Reconocer los mecanismos anticancerígenos del ajo.

Sundaram et al. (1996)<sup>(43)</sup> realizaron un estudio experimental *in vitro* con líneas de células tumorales de colon humanas HCT-15. La idea era analizar el crecimiento de HCT-15 después de una exposición de 48 horas a 100  $\mu\text{M}$  de DADS, DPDS, AC, AA, AGE y SAC. Tras el tratamiento de las células con 100  $\mu\text{M}$  de DADS, DPDS, AC, AA, AGE y SAC se demostró que el disulfuro de dialilo (DADS) fue el compuesto más eficaz para inhibir el crecimiento de las células HCT-15 (Figura 2)..

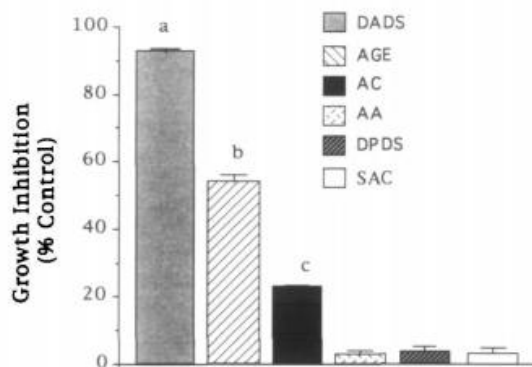


Figura 2. Efectos de la adición de DADS, AGE, AC, AA, DPDS y SAC en la inhibición del crecimiento de las células colónicas HCT-15<sup>(43)</sup>.

Lai et al. (2011)<sup>(44)</sup> desarrollaron un estudio experimental *in vitro* en el cual se empleó células de cáncer de colon humano colo 205 *in vitro*. Se incubaron estas células con 0, 5, 10, 15 y 50  $\mu\text{M}$  de DAS, DADS y DATS durante 24 horas para observar los efectos de esta interacción. Tras la exposición, se demostró que DAS, DADS y DATS tienen la capacidad de disminuir la viabilidad e inhibir la invasión y migración de estas células con lo que se consigue hacer frente al proceso de metástasis (Figura 3).

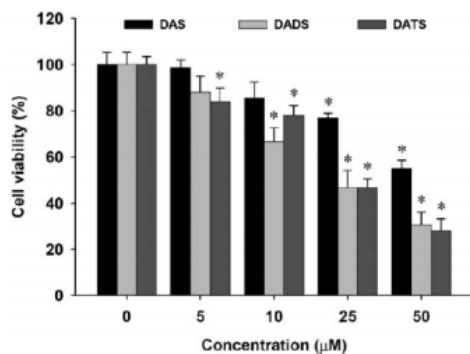


Figura 3. Disminución de la viabilidad de las células cancerígenas de colon con DAS, DADS y DATS<sup>(44)</sup>.

Zhang et al. (2014) <sup>(45)</sup> desarrollaron un estudio experimental *in vitro* con la línea celular SW620 de carcinoma colorrectal humano. El experimento consistía en cultivar las células SW620 con diversas concentraciones de SAMC para investigar el efecto de este compuesto del ajo sobre estas células. Se observó que, a nivel molecular, SAMC induce la apoptosis a través de las vías de señalización JNK y p38, aumentando la proteína tumoral p53. También se encontró que la concentración más eficaz de SAMC para la inducción de la apoptosis de las células SW620 era 400  $\mu$ M.

Puccinelli et al. (2017) <sup>(46)</sup> sintetizaron en esta revisión los mecanismos de acción del DATS como agente anticancerígeno y quimiopreventivo. Los resultados de estudios *in vitro* han demostrado que DATS es más potente para reducir la viabilidad y la proliferación celular que otros OSC, incluidos DADS y DAS. Resultados adicionales sugieren que DATS también puede inducir la detención de las fases G2 y M al reducir la capacidad de los cromosomas para separarse durante la fase mitótica del ciclo celular.

En el apartado de anexos, se muestra la Tabla 7 correspondiente a los artículos analizados en la revisión bibliográfica con un breve resumen de lo que se ha investigado en cada uno de ellos. Se ha utilizado el tipo de estudio, el número y tipo de pacientes, la intervención que se realizó y los resultados de cada uno de los estudios para poder llevar a cabo dicho análisis con la mejor especificidad posible a la hora de tratar de responder al objetivo de la revisión.

#### 4.3. Efectos del procesamiento del ajo sobre sus propiedades beneficiosas.

Locatelli et al. (2015) <sup>(47)</sup> realizaron un estudio experimental *in vitro* en el que se evaluó el efecto de diversos tratamientos de precocción (picado, triturado y entero) y de cocción (crudo, hervido y sofrito) sobre componentes del ajo como alicina, ajoenos, 2-vinil-4H-1,3-ditiina (2-VD), sulfuro de dialilo (DAS), disulfuro de dialilo (DADS) y trisulfuro de dialilo (DATS). Los resultados obtenidos revelaron diferencias significativas entre los tratamientos aplicados, principalmente debido a diferentes grados de procesamiento y tiempos de exposición a altas temperaturas. Por lo tanto, sugieren que el sofrito de ajo triturado o picado es el tratamiento de cocción más preferible, ya que permite la formación de OSC (que no se detectan en forma cruda), debido a la activación de alicina después del procesamiento.

Fei et al. (2015) <sup>(48)</sup> desarrollaron una investigación experimental *in vitro* en el que los dientes de ajo se almacenaron en una incubadora a  $20 \pm 2$  °C con un 45% de humedad relativa en un ciclo de 12 horas de luz y otras 12 horas de oscuridad, para detectar los cambios de compuestos orgánicos de azufre y componentes químicos durante la duración del almacenamiento. De los resultados de este experimento, se mostró que el contenido de compuestos orgánicos de azufre alcanzó el valor máximo a las 8 semanas de almacenamiento, y luego disminuyó significativamente.

En el apartado de anexos, se muestra la Tabla 8 correspondiente a los artículos analizados en la revisión bibliográfica con un breve resumen de lo que se ha investigado en cada uno de ellos. Se ha utilizado el tipo de estudio, el número y tipo de pacientes, la intervención que se realizó y los resultados de cada uno de los estudios para poder llevar a cabo dicho análisis con la mejor especificidad posible a la hora de tratar de responder al objetivo de la revisión.

## 5. Discusión

Frente a la opinión positiva de IARC (International Agency for Research on Cancer) sobre el efecto protector de la ingesta de ajo contra el CCR <sup>(49)</sup>, el metanálisis realizado por Zhu et al. <sup>(40)</sup> que estudió los efectos de las verduras *Allium* y los efectos de los suplementos de ajo, no encontró asociación entre una mayor ingesta de vegetales *Allium* y suplementos de ajo, y el riesgo de CCR. Lo mismo ocurre con la revisión sistemática elaborada en 2020 por Chapelle et al. <sup>(42)</sup>, que a pesar de ser actual, no encontró en su conjunto ningún efecto protector pero sí se asoció con una reducción significativa del riesgo de CCR cuando se evaluó un estudio de manera individualizada.

El estudio llevado a cabo por McCullough et al. <sup>(39)</sup> encontró que en los hombres, el consumo diario de ajo se asoció con un riesgo no significativamente mayor de cáncer colorrectal, mientras que en las mujeres se encontró una asociación inversa débil del riesgo de CCR con el consumo de ajo en la dieta. En cuanto al uso de suplementos de ajo, este no se relacionó con un menor riesgo de CCR en mujeres; y en los hombres, su uso se asoció con un mayor riesgo de CCR.

El problema de los metaanálisis y/o revisiones de estudios observacionales es que arrojan resultados dispares para respaldar cualquier efecto protector del consumo de ajo sobre la incidencia del CCR. Lo que causa que la certeza de la evidencia sea baja y que los resultados no sean concluyentes.

Para contrarrestar los resultados ofrecidos por este tipo de estudios, se deben valorar investigaciones que valoren de forma directa el impacto del ajo en la salud humana. En el caso del estudio ejecutado por Tanaka et al. <sup>(18)</sup>, se estima el efecto del extracto de ajo envejecido mediante un ensayo clínico de intervención a doble ciego ejecutado en pacientes que ya presentan adenomas colorectales. Los resultados mostraron que el AGE suprimió significativamente tanto el tamaño como el número de adenomas de colon en los pacientes después de 12 meses de tratamiento con dosis altas. El AGE ha mostrado tener un futuro prometedor en la salud debido a que gracias al procesamiento consigue que numerosos compuestos químicos volátiles e inestables como la alicina, sean convertidos en compuestos más estables como SAC o SAMC. Por ello se deben realizar nuevas investigaciones para establecer sus mecanismos saludables en humanos.

Desde que Weisberger y Pensky demostraron en 1958, *in vitro e in vivo*, que los extractos de tiosulfato de ajo inhiben el crecimiento de las células tumorales, se han realizado numerosos estudios para dilucidar el papel y los mecanismos de acción de estos compuestos como agentes quimiopreventivos o anticancerígenos <sup>(50)</sup>.

Cuando se estudian los mecanismos anticancerígenos desempeñados por los componentes del ajo de manera individualizada, se puede observar que hay ciertos constituyentes más estudiados que otros. El DAS, DADS y DATS son los que más se repiten en las investigaciones. Este hecho podría deberse a que estos compuestos liposolubles son componentes más estables en comparación con los hidrosolubles como SAC o SAMC; y por tanto son más útiles y apropiados en las investigaciones.

Puccinelli et al. <sup>(46)</sup> realizaron una revisión que resume los mecanismos de acción del DATS como agente anticancerígeno y quimiopreventivo. Los resultados de estudios *in vitro* demostraron que DATS es más potente para reducir la viabilidad y la proliferación celular que otros OSC, incluidos DADS y DAS. Resultados adicionales sugieren que DATS también puede inducir la detención de las fases G2 y M al reducir la capacidad de los cromosomas para separarse durante la fase mitótica del ciclo celular.

Lai et al. <sup>(44)</sup> llevaron a cabo un estudio experimental *in vitro* con células de cáncer de colon humano colo 205. Esta investigación demostró que DAS, DADS y DATS tienen la capacidad de disminuir la viabilidad e inhibir la invasión y migración de estas células con lo que se consigue hacer frente al proceso de metástasis.

También se ha visto los efectos sobre la apoptosis gracias a SAMC. Zhang et al. <sup>(45)</sup> observaron que, a nivel molecular, SAMC induce la muerte celular programada a través de las vías de señalización JNK y p38, aumentando la proteína tumoral p53.

Una vez establecidos los mecanismos anticancerígenos del ajo y de sus componentes, se debe tener presente los posibles cambios en sus propiedades debido al procesamiento y almacenamiento.

El estudio realizado por Locatelli et al. <sup>(47)</sup> evaluó el efecto de diversos tratamientos de precocción y de cocción sobre los principales OSC de los dientes de ajo. Los resultados sugieren que el sofrito de ajo triturado o picado es el tratamiento de cocción más preferible, ya que permite la formación de OSC (que no se detectan en forma cruda), debido a la activación de alinasa después del procesamiento.

Por último, las consecuencias del almacenamiento son claves en las características finales del ajo. Fei et al. <sup>(48)</sup> concluyeron que el contenido de compuestos orgánicos de azufre alcanzó el valor máximo a las 8 semanas de almacenamiento, a una temperatura aproximada de 20°C y con un 45% de humedad relativa; tras este periodo el contenido de OSC disminuyó significativamente.

## 6. Conclusiones

Tras el análisis de los artículos seleccionados, se ha encontrado respuesta al objetivo propuesto para la realización de este trabajo. Dicho objetivo era reconocer los efectos beneficiosos del ajo y sus componentes en la prevención del cáncer de colon.

- Después de la revisión de la bibliografía disponible sobre este tema, se ha demostrado que el ajo posee propiedades anticancerígenas frente al cáncer de colon. Sin embargo, no se han obtenido resultados concluyentes que establezcan un efecto preventivo sobre esta neoplasia en humanos.
- La falta de estudios concluyentes sobre su efecto protector en los seres humanos puede ocurrir debido a que el ajo generalmente se considera un condimento y se usan en pequeñas cantidades diariamente; por tanto, los compuestos anticancerígenos presentes pueden ser demasiado bajos para disminuir el riesgo de CCR. Además se sabe poco sobre la estabilidad de los compuestos organosulfurados tras el procesamiento; y esta inestabilidad es la responsable de la limitación de estudios *in vivo* en humanos.
- Un factor importante en el desarrollo del cáncer de colon es la dieta. Por este motivo, las sustancias con potencial antineoplásico, como el ajo, podrían actuar como protectores debido a los mecanismos anticancerígenos del ajo revisados. Han demostrado reducir la viabilidad y la proliferación celular, inducir la apoptosis e incluso disminuir el tamaño y el número de adenomas colorrectales una vez ya se ha desarrollado este tumor maligno.
- Por último, el procesamiento y el almacenamiento del ajo se ha visto que influyen en las características funcionales finales. Por tanto, se deben valorar para optimizar los efectos beneficiosos del ajo.

## 7. Bibliografía

1. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(12):713–32.
2. González Svatetz CA. *Nutrición y Cáncer: lo que la ciencia nos enseña*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
4. Seom.org. [citado el 18 de mayo de 2021]. Disponible en:  
[https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras\\_del\\_cancer\\_2020.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf)
5. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Capdevila J. *Atlas Integral de Cáncer Colorrectal*. Madrid: You & Us; 2012.
6. Aegastro.es. [citado el 18 de mayo de 2021]. Disponible en:  
[https://www.aegastro.es/documents/contenidos/actualizacion\\_preencion\\_cancer\\_colorrectal.pdf](https://www.aegastro.es/documents/contenidos/actualizacion_preencion_cancer_colorrectal.pdf)
7. Sistema. Cáncer de colon y recto [Internet]. Seom.org. 2020 [citado el 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?showall=1&showall=1>
8. ¿Qué es el cáncer colorrectal? [Internet]. Cancer.org. [citado el 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/acerca/que-es-cancer-de-colon-o-recto.html>
9. Colorrectal C. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO [Internet]. Seom.org. [citado el 21 de mayo de 2021]. Disponible en:  
[https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia\\_clinica\\_oncosur\\_carcinoma\\_colorrectal.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_carcinoma_colorrectal.pdf)
10. Viry E, Anwar A, Kirsch G, Jacob C, Diederich M, Bagrel D. Antiproliferative effect of natural tetrasulfides in human breast cancer cells is mediated through the inhibition of the cell division cycle 25 phosphatases. *Int J Oncol*. 2011;38(4):1103–11.
11. Shang A, Cao S-Y, Xu X-Y, Gan R-Y, Tang G-Y, Corke H, et al. Bioactive compounds and biological functions of garlic (*Allium sativum* L.). *Foods*. 2019;8(7):246.
12. Schäfer G, Kaschula CH. The immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic organosulfur compounds in cancer chemoprevention. *Anticancer Agents Med Chem*. 2014;14(2):233–40.
13. Base de Datos BEDCA [Internet]. Bedca.net. [citado el 19 de mayo de 2021]. Disponible en:  
<https://www.bedca.net/bdpub/index.php>



14. Putnik P, Gabrić D, Roohinejad S, Barba FJ, Granato D, Mallikarjunan K, et al. An overview of organosulfur compounds from *Allium* spp.: From processing and preservation to evaluation of their bioavailability, antimicrobial, and anti-inflammatory properties. *Food Chem.* 2019;276:680–91.
15. Mellado-García P, Maisanaba S, Puerto M, Prieto AI, Marcos R, Pichardo S, et al. In vitro toxicological assessment of an organosulfur compound from *Allium* extract: Cytotoxicity, mutagenicity and genotoxicity studies. *Food Chem Toxicol.* 2017;99:231–40.
16. Sorlozano-Puerto A, Albertuz-Crespo M, Lopez-Machado I, Ariza-Romero JJ, Baños-Arjona A, Exposito-Ruiz M, et al. In vitro antibacterial activity of propyl-propane-thiosulfinate and propyl-propane-thiosulfonate derived from *Allium* spp. against gram-negative and gram-positive multidrug-resistant bacteria isolated from human samples. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7861207.
17. Jikihara H, Qi G, Nozoe K, Hirokawa M, Sato H, Sugihara Y, et al. Aged garlic extract inhibits 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumor development by suppressing cell proliferation. *Oncol Rep.* 2015;33(3):1131–40.
18. Tanaka S, Haruma K, Yoshihara M, Kajiyama G, Kira K, Amagase H, et al. Aged garlic extract has potential suppressive effect on colorectal adenomas in humans. *J Nutr.* 2006;136(3 Suppl):821S-826S.
19. Miraghajani M, Rafie N, Hajianfar H, Larijani B, Azadbakht L. Aged garlic and cancer: A systematic review. *Int J Prev Med.* 2018;9(1):84.
20. Ryu JH, Kang D. Physicochemical properties, biological activity, health benefits, and general limitations of aged black garlic: A review. *Molecules.* 2017;22(6).
21. Kimura S, Tung Y-C, Pan M-H, Su N-W, Lai Y-J, Cheng K-C. Black garlic: A critical review of its production, bioactivity, and application. *J Food Drug Anal.* 2017;25(1):62–70.
22. Lu X, Li N, Qiao X, Qiu Z, Liu P. Composition analysis and antioxidant properties of black garlic extract. *J Food Drug Anal.* 2017;25(2):340–9.
23. Ried K, Fakler P. Potential of garlic (*Allium sativum*) in lowering high blood pressure: mechanisms of action and clinical relevance. *Integr Blood Press Control.* 2014;7:71–82
24. Salehi B, Zucca P, Orhan IE, Azzini E, Adetunji CO, Mohammed SA, et al. Allicin and health: A comprehensive review. *Trends Food Sci Technol.* 2019;86:502–16.
25. Europa.eu. [citado el 25 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:304:0018:0063:es:PDF>
26. Guillamon E. Efecto de compuestos fitoquímicos del género *Allium* sobre el sistema inmune y la respuesta inflamatoria. *Ars Pharm* [Internet]. 2018;59(3). Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/ars/v59n3/2340-9894-ars-59-03-185.pdf>

27. Putnik P, Gabrić D, Roohinejad S, Barba FJ, Granato D, Lorenzo JM, et al. Bioavailability and food production of organosulfur compounds from edible *Allium* species. En: Innovative Thermal and Non-Thermal Processing, Bioaccessibility and Bioavailability of Nutrients and Bioactive Compounds. Elsevier; 2019. p. 293–308.
28. Bianchini F, Vainio H. *Allium* vegetables and organosulfur compounds: Do they help prevent cancer? *Environ Health Perspect.* 2001;109(9):893–902.
29. Tránsito López Luengo M. El ajo: Propiedades farmacológicas e indicaciones terapéuticas. OFFARM. 2007.
30. Ramirez DA, Locatelli DA, González RE, Cavagnaro PF, Camargo AB. Analytical methods for bioactive sulfur compounds in *Allium*: An integrated review and future directions. *J Food Compost Anal.* 2017;61:4–19.
31. Poojary MM, Putnik P, Bursać Kovačević D, Barba FJ, Lorenzo JM, Dias DA, et al. Stability and extraction of bioactive sulfur compounds from *Allium* genus processed by traditional and innovative technologies. *J Food Compost Anal.* 2017;61:28–39.
32. Barba FJ, Orlie V. Processing, bioaccessibility and bioavailability of bioactive sulfur compounds: Facts and gaps. *J Food Compost Anal.* 2017;61:1–3.
33. Barba FJ, Terefe NS, Buckow R, Knorr D, Orlie V. New opportunities and perspectives of high pressure treatment to improve health and safety attributes of foods. A review. *Food Res Int.* 2015;77:725–42.
34. Martins N, Petropoulos S, Ferreira IC. Chemical composition and bioactive compounds of garlic (*Allium sativum* L.) as affected by pre- and post-harvest conditions: A review. *Food Chem.* 2016;211:41-50.
35. Zhang W, Tocmo R, Parkin KL. Synergistic effects of S-alkenylmercaptocysteine (CySSR) species derived from *Allium* tissue and selenium on inducing apoptosis in ER– breast cancer cells. *J Funct Foods.* 2020;65(103786):103786.
36. El-Bayoumy K, Sinha R, Pinto JT, Rivlin RS. Cancer chemoprevention by garlic and garlic-containing sulfur and selenium compounds. *J Nutr.* 2006;136(3 Suppl):864S-869S.
37. Talib WH. Consumption of garlic and lemon aqueous extracts combination reduces tumor burden by angiogenesis inhibition, apoptosis induction, and immune system modulation. *Nutrition.* 2017;43–44:89–97.
38. Montgomery M, Srinivasan A. Epigenetic gene regulation by dietary compounds in cancer prevention. *Adv Nutr.* 2019;10(6):1012–28.
39. McCullough ML, Jacobs EJ, Shah R, Campbell PT, Gapstur SM. Garlic consumption and colorectal cancer risk in the CPS-II Nutrition Cohort. *Cancer Causes Control.* 2012;23(10):1643–51.

40. Zhu B, Zou L, Qi L, Zhong R, Miao X. Allium vegetables and garlic supplements do not reduce risk of colorectal cancer, based on meta-analysis of prospective studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(12):1991-2001.
41. Charron CS, Dawson HD, Albaugh GP, Solverson PM, Vinyard BT, Solano-Aguilar GI, et al. A single meal containing raw, crushed garlic influences expression of immunity- and cancer-related genes in whole blood of humans. *J Nutr*. 2015;145(11):2448–55.
42. Chapelle N, Martel M, Toes-Zoutendijk E, Barkun AN, Bardou M. Recent advances in clinical practice: colorectal cancer chemoprevention in the average-risk population. *Gut*. 2020;69(12):2244–55.
43. Sundaram SG, Milner JA. Diallyl disulfide induces apoptosis of human colon tumor cells. *Carcinogenesis*. 1996;17(4):669–73.
44. Lai K-C, Hsu S-C, Kuo C-L, Yang J-S, Ma C-Y, Lu H-F, et al. Diallyl Sulfide, Diallyl Disulfide, and Diallyl Trisulfide Inhibit Migration and Invasion in Human Colon Cancer Colo 205 Cells Through the Inhibition of Matrix Metalloproteinase-2, -7, and -9 Expressions. *Environ Toxicol*. 2011;28(9):479–88.
45. Zhang Y, Li H-Y, Zhang Z-H, Bian H-L, Lin G. Garlic-derived compound S-allylmercaptocysteine inhibits cell growth and induces apoptosis via the JNK and p38 pathways in human colorectal carcinoma cells. *Oncol Lett*. 2014;8(6):2591–6.
46. Puccinelli M, Stan S. Dietary bioactive diallyl trisulfide in cancer prevention and treatment. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8):1645.
47. Locatelli DA, Altamirano JC, González RE, Camargo AB. Homecooked garlic remains a healthy food. *Journal of Functional Foods*. 2015;16:1–8.
48. Fei MLI, Tong LI, Wei LI, De Yang L. Changes in antioxidant capacity, levels of soluble sugar, total polyphenol, organosulfur compound and constituents in garlic clove during storage. *Ind Crops Prod*. 2015;69:137–42.
49. Norat T, Chan D, Lau R, Aune D, Vieira R. The associations between food, nutrition and physical activity and the risk of colorectal cancer. WCRF/AICR systematic literature review continuous update project report. Londres: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; 2010
50. Weisberger AS, Pensky J. Tumor inhibition by a sulfhydryl-blocking agent related to an active principle of garlic (*Allium sativum*). *Cancer Res*. 1958;18:1301–1308.

## Anexos

**Anexo 1: Tabla 6.** Resumen de estudios que investigan los efectos beneficiosos del ajo y sus componentes en la prevención del cáncer de colon.

| Autor, año y referencia bibliográfica  | Tipo de estudio                              | Número y tipo de pacientes  | Intervención que se realizó   | Resultados   |
|--|--|---|---|--|
| Tanaka et al. (2006) <sup>18</sup>     | Ensayo clínico de intervención a doble ciego | 37 pacientes diagnosticados de adenomas colorectales (19 en el grupo activo y 18 en el grupo control) | Se administró extracto de ajo envejecido (AGE) a dosis altas (2,4 ml/día) como tratamiento activo y a dosis bajas (0,16 ml/día) como control durante 12 meses   | El número de adenomas aumentó linealmente en el grupo de control desde el principio pero el AGE suprimió significativamente tanto el tamaño como el número de adenomas de colon en los pacientes después de 12 meses de tratamiento con dosis altas ( $p=0,04$ )   |
| McCullough et al. (2012) <sup>39</sup> | Estudio de cohorte prospectivo               | 42,824 hombres y 56,876 mujeres   | En el momento de la inscripción, los participantes completaron un cuestionario que incluía información sobre factores demográficos, médicos, dietéticos y de estilo de vida. Se enviaron cada dos años cuestionarios de seguimiento para actualizar la información sobre la exposición y determinar los cánceres recién diagnosticados. Los cánceres notificados se verificaron mediante registros médicos, | Durante 7 años de seguimiento, se diagnosticó CCR a 579 hombres y 551 mujeres. Entre los hombres, el consumo diario de ajo se asoció con un riesgo no significativamente mayor de cáncer colorrectal (HR = 1,04, IC del 95%: 0,99-1,08 por cada diente adicional o “4 batidos” de ajo por semana), mientras que en las mujeres se encontró una asociación inversa débil del riesgo de CCR con el consumo de ajo en la dieta (HR = 0,95; IC del 95%: 0,91-1,00; $p$ heterogeneidad por sexo = 0,03). El uso de suplementos de ajo no se |

|                                 |              |  |   |  |
|---------------------------------|--------------|--|---|--|
|                                 |              |  | <p>vinculación con el registro estatal de cáncer o certificados de defunción.</p> <p>Y la dieta se evaluó mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria de Willett modificado de 152 ítems en el que se consultó el consumo promedio de ajo ("un diente o 4 batidos") y de suplementos de ajo durante un año utilizando categorías de frecuencia que van desde "nunca" a "6 por día".</p>  | <p>relacionó con un menor riesgo de CCR en mujeres; y en los hombres, su uso se asoció con un mayor riesgo de CCR (HR = 1,85, IC del 95%: 1,13–3,03).</p>  |
| Zhu et al. (2014) <sup>40</sup> | Metaanálisis | <p>Incluye 8 estudios prospectivos sobre el efecto de los vegetales <i>Allium</i>, en los que están incluidos 5.458 pacientes con CCR.</p> <p>Incluye 5 estudios prospectivos sobre el efecto de los suplementos de ajo, en los que están incluidos 2.685 pacientes con CCR.</p> | <p>Se realizó un metanálisis de estudios prospectivos que evaluaban las asociaciones entre los vegetales <i>Allium</i>, los suplementos de ajo y el riesgo de CCR.</p> <p>Se agruparon las medidas de efectos mediante modelos de efectos fijos o aleatorios, evaluando la ingesta más alta frente a la más baja. Se usó un modelo de regresión de dosis-respuesta para evaluar la relación entre la ingesta de vegetales <i>Allium</i> y el riesgo de CCR.</p> | <p>No se encontró asociación entre una mayor ingesta de vegetales <i>Allium</i> y el riesgo de CCR (RR=1,06; [IC] del 95%, 0,96–1,17; p= 0,26). La ingesta de hortalizas <i>Allium</i> no se corresponde con el riesgo de CCR (P para no lineal=0,24; P para lineal=0,24). En el análisis de subgrupos, un mayor consumo de vegetales <i>Allium</i> se asoció marginalmente con un mayor riesgo de cáncer de colon entre las mujeres (RR=1,23; IC del 95%, 1,01-1,50; P =0,05). El uso de suplementos de ajo se asoció significativamente con un mayor riesgo de CCR (RR= 1,18; IC del 95%, 1,02-1,36; P=0,03)</p> |

---

|                                      |  |  |   |  |
|--------------------------------------|--|--|---|--|
| Charron et al. (2015) <sup>41</sup>  | Ensayo cruzado aleatorizado en humanos | 17 voluntarios                                     | Los voluntarios consumieron una comida que contenía ajo (100 g de pan blanco, 15 g de mantequilla y 5 g de ajo crudo triturado) o una comida de control sin ajo (100 g de pan blanco y 15 g de mantequilla) después de 10 días de consumir una dieta controlada y sin ajo.<br>Se recogió sangre antes y 3 horas después del consumo de la comida de prueba para el análisis de expresión génica en sangre completa. | Siete genes relacionados con la inmunidad y / o el cáncer se regularon positivamente en sangre 3 horas después del consumo de ajo crudo triturado.   |
| Chapelle et al. (2020) <sup>42</sup> | Revisión sistemática                   | Incluye 4 metaanálisis de estudios observacionales | Se investigó el papel del consumo de vegetales <i>Allium</i> y ajo, o la suplementación con ajo en la prevención del CCR  | Cuando se evaluó el efecto del <i>Allium</i> y el ajo en su conjunto, no se informó ningún efecto protector. Sin embargo, cuando se estudió por separado, un metaanálisis encontró que el consumo de ajo se asoció con una reducción significativa del riesgo de CCR.<br>(RR = 0,76; IC del 95%: 0,67 a 0,85),<br>y con una menor incidencia de cáncer de recto (RR = 0,76; IC del 95%: 0,59 a 0,98) |

---



**Anexo 2: Tabla 7.** Resumen de artículos que estudian los mecanismos anticancerígenos del ajo.

| Autor, año y referencia bibliográfica | Tipo de estudio              | Número y tipo de pacientes   | Intervención que se realizó  | Resultados   |
|---------------------------------------|------------------------------|--|--|--|
| Sundaram et al. (1996) <sup>43</sup>  | Experimental <i>in vitro</i> | Este estudio se realizó con líneas de células tumorales de colon humanas HCT-15      | Se determinó el crecimiento de HCT-15 después de una exposición de 48 horas a 100 $\mu$ M de DADS, DPDS, AC, AA, AGE y SAC                   | El tratamiento de las células con 100 $\mu$ M de DADS, DPDS, AC, AA, AGE y SAC demostró que el disulfuro de dialilo (DADS) fue el compuesto más eficaz para inhibir el crecimiento de las células HCT-15   |
| Lai et al. (2011) <sup>44</sup>       | Experimental <i>in vitro</i> | En el estudio se empleó células de cáncer de colon humano colo 205 <i>in vitro</i> . | Se incubaron células de cáncer de colon con 0, 5, 10, 15 y 50 $\mu$ M de DAS, DADS y DATS durante 24 horas                                   | Se demostró que DAS, DADS y DATS tienen la capacidad de disminuir la viabilidad e inhibir la invasión y migración de estas células con lo que se consigue hacer frente al proceso de metástasis  |
| Zhang et al. (2014) <sup>45</sup>     | Experimental <i>in vitro</i> | Este estudio se realizó con la línea celular SW620 de carcinoma colorrectal humano   | Se cultivaron las células SW620 con diversas concentraciones de SAMC para investigar el efecto de este compuesto del ajo sobre estas células | Se observó que, a nivel molecular, SAMC induce la apoptosis a través de las vías de señalización JNK y p38, aumentando la proteína tumoral p53. También se encontró que la concentración más eficaz de SAMC para la inducción de la apoptosis de las células SW620 era 400 $\mu$ M |



---

|  |          |  |   |
|--|----------|--|---|
| Puccinelli et al. (2017) <sup>46</sup> | Revisión | Esta revisión resume los mecanismos de acción del DATS como agente anticancerígeno y quimiopreventivo. | Los resultados de estudios <i>in vitro</i> han demostrado que DATS es más potente para reducir la viabilidad y la proliferación celular que otros OSC, incluidos DADS y DAS.<br><br>Resultados adicionales sugieren que DATS también puede inducir la detención de las fases G2 y M al reducir la capacidad de los cromosomas para separarse durante la fase mitótica del ciclo celular |
|--|----------|--|---|

---





**Anexo 3: Tabla 8.** Resumen de estudios que analizan los efectos del procesamiento del ajo sobre sus propiedades beneficiosas.

| Autor, año y referencia bibliográfica | Tipo de estudio              | Intervención que se realizó  | Resultados  |
|---------------------------------------|------------------------------|--|---|
| Locatelli et al. (2015) <sup>47</sup> | Experimental <i>in vitro</i> | Se evaluó el efecto de diversos tratamientos de precocción (picado, triturado y entero) y de cocción (crudo, hervido y sofrito) sobre alicina, ajoenos, 2-vinil-4H-1,3-ditiina (2-VD), sulfuro de dialilo (DAS), disulfuro de dialilo (DADS) y trisulfuro de dialilo (DATS).             | Los resultados obtenidos revelaron diferencias significativas entre los tratamientos aplicados, principalmente debido a diferentes grados de procesamiento y tiempos de exposición a altas temperaturas. Por lo tanto, sugieren que el sofrito de ajo triturado o picado es el tratamiento de cocción más preferible, ya que permite la formación de OSC (que no se detectan en forma cruda), debido a la activación de alicina después del procesamiento |
| Fei et al. (2015) <sup>48</sup>       | Experimental <i>in vitro</i> | Los dientes de ajo se almacenaron en una incubadora a $20 \pm 2$ °C con 45% de humedad relativa en un ciclo de 12 horas de luz y otras 12 horas de oscuridad, para detectar los cambios de compuestos orgánicos de azufre y componentes químicos durante la duración del almacenamiento. | Los resultados mostraron que el contenido de compuestos orgánicos de azufre alcanzó el valor máximo a las 8 semanas de almacenamiento, y luego disminuyó significativamente.  |