

ALIMENTACIÓN: SU IMPACTO SOBRE EL SISTEMA INMUNE Y CÁNCER

Diana Fabiola Miranda-Hernández, Moisés A. Franco-Molina, Lydia Guadalupe Rivera-Morales y Cristina Rodríguez-Padilla

Laboratorio de Inmunología y Virología. Departamento de Microbiología e Inmunología. Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León, (San Nicolás de los Garza, N. L. México); Departamento de Histología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León (Monterrey, N. L. México)

E-mail: moyfranco@hotmail.com

Introducción



El tratamiento del cáncer necesita un sistema de medicina integral en la que participen especialistas de diversas áreas incluyendo a los que ejercen la medicina alternativa y complementaria. La mayoría de los hospitales que se dedican al manejo de estos pacientes, enfocan su batería en el uso de quimioterapia, radioterapia, anticuerpos monoclonales de diversos tipos, sin tomar en cuenta la participación del sistema psiconeuroinmunológico y nutricional siendo estos los encargados del control de la homeostasis celular. El cáncer es una enfermedad complicada con etiología

multifactorial (factores genéticos, agentes virales, bacterianos, compuestos tóxicos, radiaciones) en donde las mutaciones que ocurren a nivel del DNA ocasionan la pérdida del control celular convirtiéndose en células inmortales de proliferación acelerada, con un mecanismo de invasión o metástasis. Aunque nuestro cuerpo cuenta con varios sistemas de defensas diseñados para eliminar células tumorales, el sistema inmune es uno de los principales mecanismos involucrados en la protección de esta enfermedad que cuando falla puede dar paso al desarrollo y progresión del cáncer.

Inmunovigilancia del tumor

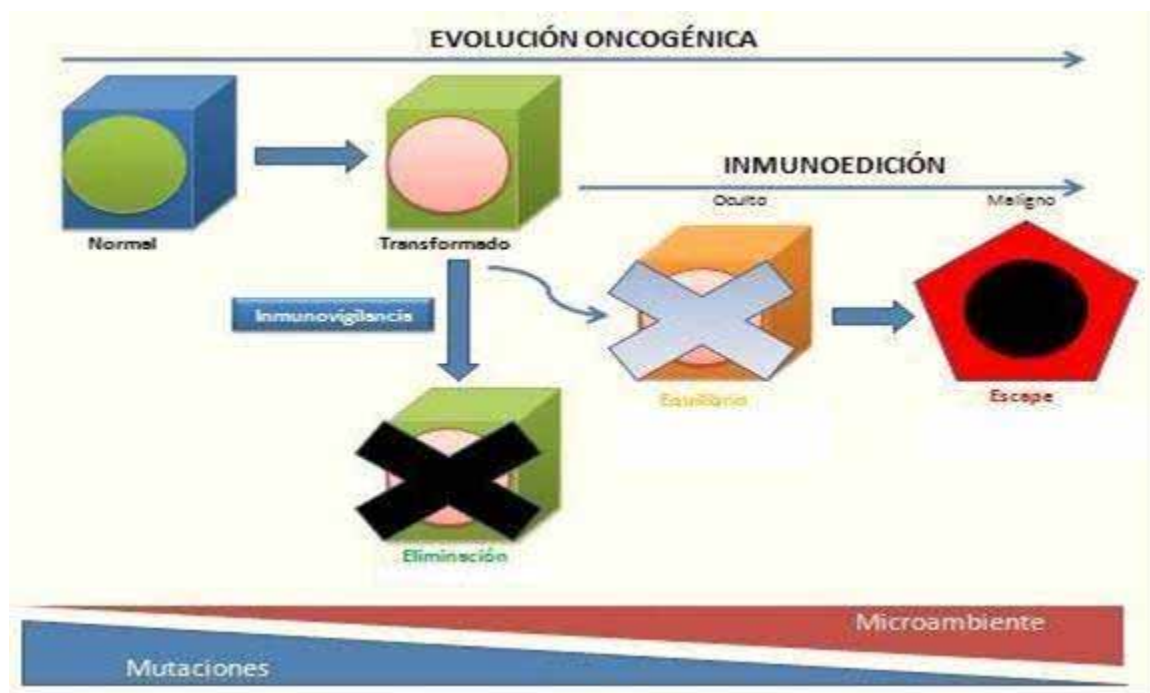
La inmunovigilancia tumoral es un concepto empleado para mencionar cuando el sistema inmune innato y adaptativo identifican y eliminan células propias que han sido transformadas espontáneamente a través de alteraciones genéticas inducidas. La inmunovigilancia o discriminación entre lo propio y lo no propio, es un concepto el cual fue introducido por separado por dos grandes pensadores en el área de la biología McFarland Burnett (1) y Lewis Thomas (2) y se define como la capacidad que tiene el sistema inmunitario normal para reconocer y responder frente a los antígenos extraños, pero no frente a los autoantígenos. Originalmente se ha pensado que la transformación en una célula cancerosa puede cambiar de ser identificada como propia a no propia y ser de esta manera reconocida por el sistema inmune. Antígenos extraños pueden ser identificados en la célula del cáncer, siendo esto un impedimento para su crecimiento. Después de la identificación de las células T en la década de los 70's a ellas se les atribuye ser las encargadas de mediar la inmunovigilancia. Bajo este precepto podemos entender como el sistema inmune puede vigilar cuando una célula se convierte en tumoral y eliminarla. En apoyo al concepto de que el sistema inmune puede activamente suprimir el crecimiento de tumores latentes, se ha reportado una frecuencia elevada de un tipo de cáncer llamado sarcoma de Kaposi en pacientes que reciben injertos o transplantes de órgano sólido o de médula ósea y están expuestos a una terapia inmunosupresora, al igual que en pacientes con VIH/SIDA en donde su sistema

inmune se encuentra inmunocomprometido (3), esto en parte demuestra que alguna deficiencia en el sistema inmune puede propiciar al desarrollo del tumor. Varios estudios demuestran que los pacientes pueden portar células de cáncer por largos períodos de tiempo y en algunos casos sin recaída de la enfermedad (4), siempre y cuando su sistema inmune se encuentre saludable. Además se ha encontrado la presencia de pequeños tumores en estado de dormancia en personas fallecidas por causas no relacionadas a cáncer sin presentar en vida algún síntoma asociado a la enfermedad (5), estos hallazgos dan paso a comprender la hipótesis de la inmunoección.

Inmunoección del tumor

Consiste de tres principales fases de interacción sistema inmune/tumor: *eliminación*, *equilibrio* y *escape* (Ver Figura 1). *Fase de eliminación*, en esta fase células tumorales inmunogénicas son muertas por la infiltración de células del sistema inmune, lo cual frecuentemente elimina todas las células transformadas, pero puede ocasionalmente dejar una población de células que son menos visibles al sistema inmune. *La segunda fase es la de equilibrio*, durante la cual el crecimiento del tumor es igual de fuerte a la habilidad del sistema inmune para controlar que esto tenga una duración variable, en algunos casos este proceso incrementa la vida del individuo. *La tercera fase es la de escape*, la cual resulta de la combinación reducida de inmunogenicidad y adquisición de mecanismos inmunosupresores a través del desarrollo de un potencial de crecimiento rápido por parte del tumor, siendo esto capaz de sobrepasar una respuesta inmune y desencadenar metástasis (6). En pacientes que han recibido inmunoterapia a pesar de una evidente respuesta antitumor, los tumores no son eliminados implicando tolerancia inmunológica.

Figura 1.- Inmunovigilancia del tumor. Al mecanismo inmune de reconocimiento y destrucción de células tumorales antes de su crecimiento y multiplicación incontrolada es conocido como *inmunovigilancia del tumor*, sin embargo cuando la *inmunovigilancia* falla debido a varios factores entre ellos el microambiente tumoral, se presenta el proceso de *inmunoección del tumor*, que consiste en dos fases: una fase de *equilibrio* que consiste en un estado de dormancia del tumor donde las células tumorales y la inmunidad entran en un equilibrio dinámico; y la fase de *escape*, donde las células tumorales emergen y atenúan mecanismos supresores de tumor induciendo la aparición y progresión del tumor.



Escape del tumor

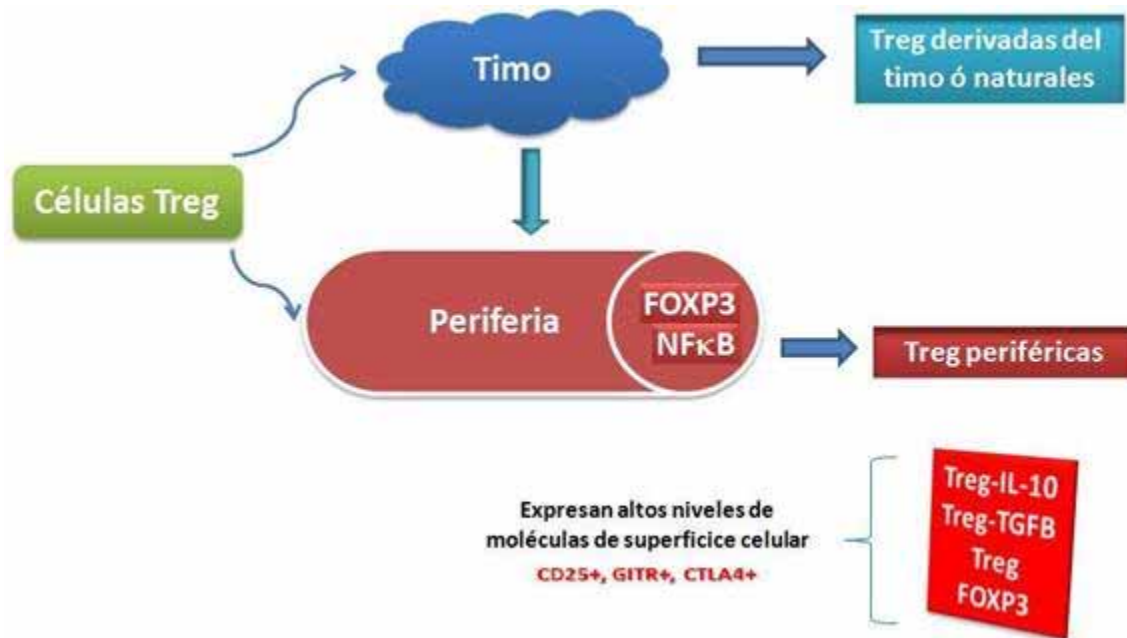
Para esto se han propuesto varias teorías de escape del tumor del sistema inmune e incluyen; baja frecuencia de células T antitumor de elevada avidéz, ineficiencia en el marcaje de células T antitumorales como un resultado de la similitud de muchos antígenos del tumor a los propios, inhibición de la función del marcaje de las células dendríticas,

o la ausencia de una fase aguda y señales de peligro en el estadio temprano de la tumorigénesis, expresión aumentada sobre las células tumorales de inhibidores de la función de complemento, lo cual bloquea la lisis mediada por el complemento a pesar de la producción de Inmunoglobulinas antitumorales, supresión de células T antitumor por las células T reguladoras (Treg) CD4⁺CD25⁺, células Treg CD8⁺, o factores derivados del tumor y varias estrategias de evasión del tumor de la fase efectora de la célula T (7). Como hemos visto el problema de escape tumoral es multifactorial pero un linaje celular llamado células T reguladoras se ha destacado en el mantenimiento de la homeostasis linfóide en un gran número de circunstancias inmunológicas, estas células mantienen la tolerancia a lo propio y controlan la desviación autoinmune, previniendo la respuesta de escape a patógenos o alérgenos, ayudando a mantener un balance con la flora microbiana obligada, y facilitando el escape de tumores del monitoreo inmunológico (8).

Células T reguladoras

Se ha demostrado que el factor de transcripción forkhead box P3 (Foxp3) es un regulador maestro clave de las células Treg y un factor funcional para las células Treg CD4⁺CD25⁺. Existen al menos dos subpoblaciones de Treg, las *Treg derivadas del timo o naturales* y las *Treg inducidas o adaptativas*. Las células Treg naturales o derivadas del timo, participan en el sistema inmune normal suprimiendo células T autoreactivas y manteniendo la tolerancia inmunológica, son células generadas en el timo y constituyen del 5-10% de las células T CD4⁺ periféricas en los ratones y del 5-15% en humanos. Las células Treg específicas para antígenos extraños (infecciones, tumores) son probablemente de origen extratímico y son generados en la periferia del repertorio de células T periféricas (9), las cuales comprenden a las células T reguladoras productoras de IL-10, células T cooperadoras productoras de factor de crecimiento transformante b (TGFb) y las células T Foxp3 inducibles (10, 11). Estas células constitutivamente expresan altos niveles de moléculas de superficie celular CD25 (IL-2Ra), GITR (receptor de TNF inducido por glucocorticoides) y CTLA (ver Figura 2). También expresan una única proteína intracelular clave, Foxp3, que actúa como un gene regulador maestro para la inducción del fenotipo y linaje de las células Treg. Debido a estas propiedades, las células T reguladoras pueden competir con los otros tipos de células T por la IL-2 debido a que la forma trimérica del receptor de IL-2 localizado en las células Treg tienen 100 veces mas afinidad por IL-2 que la forma dimérica encontrada en las células T, sugiriendo que en la terapia del cáncer el tratamiento con esta citocina como se ha venido haciendo desde hace tiempo para aumentar la respuesta inmune del paciente debe de ser reevaluada, debido a que la IL-2 puede de manera pasajera enmascarar la supresión y apoyar la expansión de las células Treg *in vivo* conduciendo a un estado de inmunosupresión del paciente con cáncer (12). Es interesante observar como los pacientes quienes inicialmente responden a IL-2 empiezan a ser refractarios a subsecuentes tratamientos con la misma (13). El cuerpo requiere la generación de células Treg para preservar su integridad. Cada microambiente es controlado por un grupo específico de elementos regulatorios que tienen que ser fina y constantemente sintonizados para mantener la homeostasis local. Este medioambiente puede ser un sitio específico, tal como el medio ambiente del intestino, o inducido por exposición crónica a microbios o tumor, las células dendríticas son centrales para mantener este control. No existe otro tejido sujeto a una gran presión antigénica que el intestino, simplemente el intestino humano contiene cerca de 10¹⁴ microorganismos además de esto es un sitio inmunológico altamente regulado que debe generar tanto respuesta inmunogénica como tolerogénica. Se ha demostrado que el tejido linfóide asociado al intestino es el sitio predilecto para la inducción periférica de las células Treg Foxp3. Un papel para las células dendríticas en este proceso de conversión es apoyado por la observación de que las células dendríticas y macrófagos de la lámina propia del intestino delgado y de los nódulos linfáticos mesentéricos son mejores que las células dendríticas del bazo en inducir la expresión de células T vírgenes en Treg Foxp3 en la presencia de TGF-b exógeno. La flora del intestino, patógenos orales o los alimentos pueden tener un papel importante en el cambio del repertorio de las células Treg a Treg Foxp3 periféricas. Un efecto importante es la del ácido retinoico (vitamina A) sobre la regulación del tracto gastrointestinal en la capacidad para aumentar la generación mediada por TGF-b de células T vírgenes a células Treg Foxp3 en el intestino delgado (14).

Figura 2.- Tipos de células T reg. Las células T reguladoras pueden ser derivadas del timo y son conocidas como Treg naturales o desarrolladas en la periferia, conocidas como Treg inducibles, estas expresan constitutivamente altas concentraciones de CD25+ GITR+ (receptor del factor de necrosis tumoral inducido por glucocorticoides) y CTLA-4 (antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico) en su superficie celular y en su mayoría producen grandes cantidades de citocinas como mecanismo supresor del sistema inmune frente a tumores.

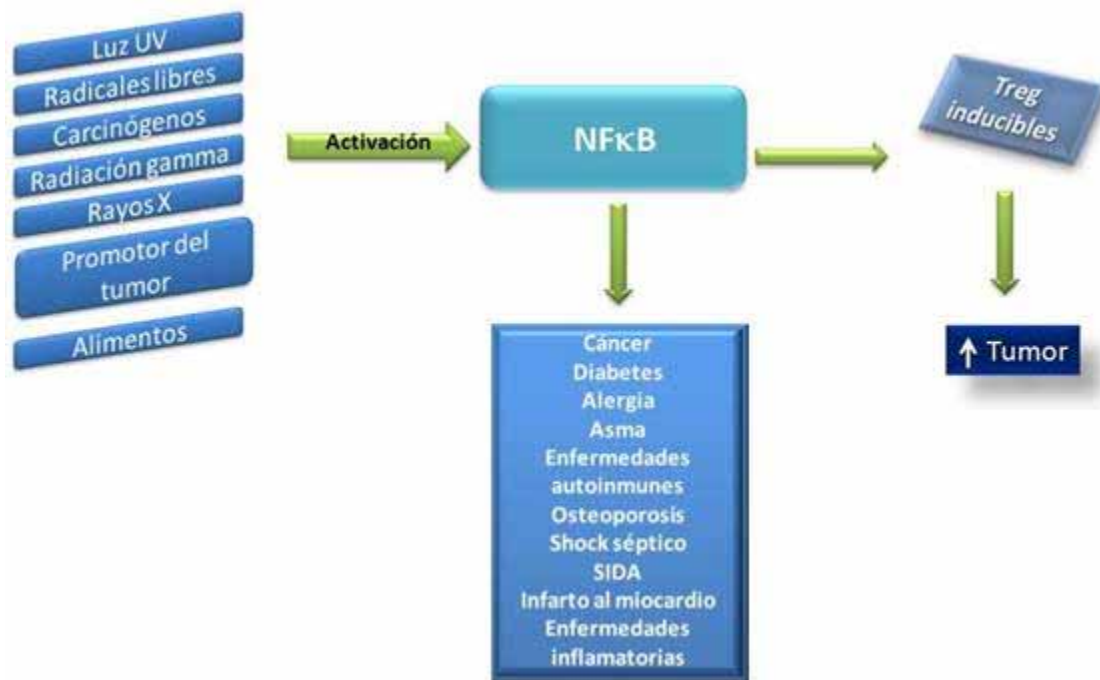


NF-κB en la generación de células Treg

La activación del factor de transcripción NF-κB parece ser de importancia para la diferenciación a células Treg inducibles mas que para las células Treg naturales (15). El factor de transcripción NF-κB descubierto por David Baltimore en 1986, reside en el citoplasma de forma inactiva, y cuando éste es activado, es translocado al núcleo donde induce la transcripción de genes. El NF-κB puede ser activado por radicales libres, estímulos inflamatorios, carcinógenos, promotores del tumor, toxinas, radiación gamma, luz ultravioleta y rayos X. Tras su activación induce la expresión de más de 200 genes que han mostrado suprimir apoptosis, inducir transformación celular, proliferación, invasión, metástasis, quimioresistencia, radioresistencia, e inflamación. La forma activa de NF-κB se ha encontrado en cáncer, arterioesclerosis, infarto al miocardio, diabetes, alergia, asma, artritis, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, osteoporosis, psoriasis, shock séptico, SIDA, y otras enfermedades inflamatorias. De esta manera los agentes que puedan suprimir la activación de NF-κB en principio tienen el potencial de prevenir, retardar o tratar enfermedades relacionadas a NF-κB (16) (ver Figura 3).

Recientes avances en la definición de los mecanismos responsables de la progresión del tumor han sugerido la posibilidad de controlar el crecimiento del cáncer no solo a través de la destrucción de las células del cáncer inducida por quimio o radioterapia, sino también por estimular la inmunidad anticáncer. Varios compuestos aislados de plantas son capaces de estimular la inmunidad anticáncer e incluso tener efecto antitumoral. Sin embargo, cada agente con propiedad inmunomodulatoria natural debe de ser investigado en relación a su posible efecto sobre la generación de células T reguladoras debido a que muchos de estos agentes tienen actividad sobre el factor de transcripción NF-κB, pudiendo de esta manera generar una gran población de células T reguladoras las cuales juegan un papel fundamental en suprimir la generación de la inmunidad antitumor, lo cual puede generar un ambiente que influya sobre el pronóstico de la enfermedad (17).

Figura 3.- Factores que promueven la activación de NF- κ B y sus implicaciones. El factor de transcripción NF- κ B se ve involucrado en el desarrollo de neoplasias y diversas enfermedades degenerativas, siendo diversos factores los que inducen su activación. El desarrollo de células T reguladoras de tipo inducibles se ve influenciado por la activación de este factor desempeñando un papel importante en el desarrollo y progresión del cáncer.



Compuestos que afectan la generación de células Treg

Varios estudios han demostrado que diferentes compuestos derivados de plantas tales como: turmeric, chile (18), clavo, cebolla, ajo, aceite de pescado, tomate, orégano, te verde, cúrcuma (19), ginkgo biloba, vitaminas A, C, E, (20, 21, 22, 23;) afectan la actividad de NF- κ B. Salminen y col; en el 2008, mencionan diversos compuestos fenólicos y terpénicos los cuales son los mayores constituyentes presentes en frutas, vegetales y diferentes especias empleados rutinariamente, los cuales son capaces de inhibir el NF- κ B y dentro de estos compuestos mencionamos algunos:

Monoterpenoides con acción inhibitoria sobre el NFκB: Acubina, catalpósido, genipina, limonene, alcohol perillil, alfa pinene. *Compuestos sesquiterpenoides:* Artemisina, artemisolida, costunolida, elefantopinas, ergolida, helenalina A, huperzina A, humulene, partenolida, nepalolida, ácido valarénico, zerumbona, *compuestos dipertenoides:* ácido acantoico, andalusol, carnosol, ginkgolidas, hipoestóxido, kahweol, kamebakaurina, oridonin, ponacidina, tanshinona IIA, triptolida, *compuestos triterpenoides:* avicinas, ácido betulínico, ácido boswelico, CCDO-Me/Im, celastrol, ginsenósidos, glycyrhizin, lupeol, saikosaponinas, ácido úrsólico, *compuestos tetraterpénicos:* Astaxantina, β caroteno, luteína, lycopene (2024).

Existe una gran cantidad de literatura indicando que diversos compuestos derivados de plantas pueden inhibir la vía de señalización de NF- κ B, y de esta manera poseer un efecto terapéutico benéfico sobre enfermedades inflamatorias y cáncer (25).

La activación de NF- κ B se ha implicado en todos los estados de carcinogénesis, este factor de transcripción es un potente blanco en la quimioprevención del cáncer y es sujeto de intensas investigaciones (26, 27).

Microorganismos en los alimentos

Vivimos en un mundo microbiano y nuestra alimentación no es la excepción, cada etapa por la que pasan las frutas y verduras en su recorrido del campo a la mesa puede contaminarlos. Los ratones, ratas, pájaros, las manos, camiones, cajas, carritos de compras, mostradores, refrigeradores, tablas de cortar, cuchillos y platos, todos ellos pueden albergar bacterias, aunque se vean limpios. A pesar de que la carne, aves y mariscos causan enfermedades con más frecuencia, sin embargo, hace poco se empezó a reconocer el riesgo que también presentan las frutas y

verduras. Por eso una buena higiene es necesaria para reducir al mínimo la carga de microorganismos de los alimentos. Se han hecho estudios durante el período de un año en el área de Lleida en Cataluña España en frutas y vegetales frescos parcialmente procesadas vendidas en distintos establecimientos con la finalidad de determinar la contaminación con microorganismo patógenos, encontrando que de los alimentos analizados; el 1.3% fueron positivos a *Salmonella*, 0.7% a *L. monocytogenes*, pero ninguna de las muestras fueron positivas a *E. coli* O157:H7, *Y. enterocolitica* patogénica y *Campylobacter* *termotolerante*. Sin embargo, en verduras que son sembradas a ras de suelo, tales como espinacas, zanahorias, cilantro, aragula y lechuga, se detectaron cantidades importantes de bacterias no patogénicas (28, 29). Estos hallazgos indican que la presencia de microorganismos patógenos y no patógenos en nuestros alimentos es evidente y que esta contaminación puede conducir a infecciones severas o moderadas las cuales pueden cursar la inducción del factor de transcripción NF-kB y como consecuencia inflamación, pudiendo traer como consecuencia la generación de células Treg, que como ya describimos anteriormente pueden influenciar en la tolerancia hacia el progreso del cáncer. Pero no todos los microorganismos son inductores de inflamación, otros como el probiótico *Lactobacillus casei* cepa Shirota inhibe el proceso inflamatorio inducido por lipopolisacáridos (30). Por otra parte, como parte de una alimentación sana, esta involucrada una evacuación normal de heces de 1 a 3 veces al día, pero en nuestros tiempos existen personas que cursan con períodos de retención de heces de hasta 3 días y se considera normal, esta retención de heces en el colon libera toxinas en el organismo causando una autointoxicación que puede producir síntomas tan variados como dolores de cabeza, fatiga o falta de concentración y aunque no existen estudios acerca de esto, pudiesen estar activando NF-kB y generando células Treg.

Conclusión

Actualmente el cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial que no cuenta con un tratamiento eficaz, aunado a esto un pobre o nulo conocimiento del papel que pudiese jugar la alimentación sobre el sistema inmune frente al tumor en la generación de células T reguladoras que contribuyen al proceso de escape del tumor, conduce a que las terapias implementadas en el tratamiento del cáncer sigan fracasando. A la fecha existen pocos estudios enfocados al estudio de la alimentación y el cambio del fenotipo hacia células Treg, tal es el caso de la generación de células Treg por la administración de dosis altas y bajas de ácido retinoico (metabolito de Vitamina A) en ratones SAMP1/YP (modelo de estudio para la enfermedad de Crohn) con reversión de esta enfermedad autoinmune en los ratones debido a la generación de células Treg de diferentes fenotipos (31). Esto resulta adecuado en el tratamiento de pacientes con enfermedades autoinmunes, pero que pasaría en un modelo tumoral o pacientes de cáncer?. Debido a esto nosotros proponemos para el mejor manejo del paciente con cáncer, enfocar el estudio hacia la comprensión de cómo puede afectar los compuestos de los alimentos que consumimos en la generación de células Treg, las cuales pudiesen influir de manera no favorable en el desarrollo del tumor y el pronóstico de la enfermedad.

Resumen

Un sistema de medicina integral es necesario para el tratamiento del cáncer debido a que las actuales medidas aplicadas a pacientes con esta enfermedad están enfocadas principalmente en la administración de quimioterapia, radioterapia y anticuerpos monoclonales en diversos tipos de cáncer sin tomar en cuenta la participación del sistema psiconeuroinmunológico y nutricional siendo estos los encargados del control de la homeostasis celular. En esta revisión estudiaremos los mecanismos que relacionan la alimentación con el sistema inmune y el desarrollo del cáncer, así como los mecanismos implicados en la generación de un tipo de células inmunosupresoras llamadas células T reguladoras que están relacionadas con el desarrollo y progresión tumoral.

Palabras clave: Células T reguladoras, sistema inmune, cáncer, alimentación, NF-kB, inmunovigilancia.

Abstract

A comprehensive system of medicine needed to treat cancer because current measures to patients with this disease are focused mainly on chemotherapy, radiotherapy and monoclonal antibodies in various types of cancer regardless of

system involvement psychoneuroimmunological and nutritional and these were responsible for the control of cellular homeostasis. In this review we will study the mechanisms that link nutrition to the immune system and cancer development, as well as the mechanisms involved in generating a type of immunosuppressive cells called regulatory T cells that are related to the development and progression.

Keywords: T cells, immune system, cancer, nutrition, NF-kB, immunosurveillance.

Agradecimientos

Esta investigación es apoyada por PROMEP/103-50/070/2523 Proyecto de Apoyo a la incorporación de nuevos Profesores de Tiempo Completo.

Referencias

1. Burnet FM. 1957. Cancer a biological approach. Br Med J 1:841–7.
2. Thomas L. 1959. Cellular and humoral aspects of the hypersensitive states. New York: Hoeber-Harper;.
3. Schreiber TH and ER Podack 2009. A critical analysis of the tumour immunosurveillance controversy for 3-MCA-induced sarcomas. Br J Cancer.; 3:381-6.
4. Aguirre JA. 2007. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. Nat Rev Cancer;7:834–46.
5. Udagawa Tatro 2008. Tumor dormancy of primary and secondary cancers. APMIS; 116: 615-628.
6. Dunn GP, AT Bruce , H Ikeda , LJ Old and RD Schreiber 2002. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol.; 11:991-8.
7. Alan B. and M Ngozi 2006. Effector-phase tolerance: another mechanism of how cancer escapes antitumor immune response. J. Leukoc. Biol; 79: 652-662.
8. Markus F, A Jonathan, M Diane, B Christophe 2009. Foxp3+ regulatory T cells: differentiation, specification, subphenotypes. Nature Immunology; 10:689-695.
9. Bubenik J. 2006. Depletion of Treg Cells Augments the Therapeutic Effect of Cancer Vaccines. Folia Biologica (Praha);.52: 202-204.
10. Yasmine B. and O Guillaume 2008. Tuning microenvironments: induction of regulatory T cells by dendritic cells. Immunity; 29: 362-371.
11. Paul A. and P Nicholas 2005. CD4+CD25+ T Regulatory Cells, Immunotherapy of Cancer, and Interleukin-2. J Immunother; 28: 120–128.
12. *Idem.*
13. *Idem.*
14. . Sheng X, J Hulin, K Thomas, M Sue, O Mohamed, L Bing and K Vijay 2008. Retinoic Acid Increases Foxp3⁺ Regulatory T Cells and Inhibits Development of Th17 Cells by Enhancing TGF- β -Driven Smad3 Signaling and Inhibiting IL-6 and IL-23 Receptor Expression. The Journal of Immunology; 181:2277 -2284
15. Schmidt S. et al. 2004. Differential dependence of CD4+CD25+ regulatory and natural killer-like T cells on signals leading to NFkB activation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA; 101: 4566-4571.
16. *Idem.*

17. Bharat B and S Shishir 2004. Suppression of Nuclear Factor-kappa B Activation Pathway by Spice-Derived Phytochemicals: Reasoning for seasoning. *Ann N Y Acad Sci.* Dec;1030:434-41.
18. Paolo L, M Giusy, B Fernando, F Luca, V Luigi, R Franco, M Luisa, M Mauro., *et al* 2008. Modulation of the anticancer immunity by natural agents: inhibition of T regulatory lymphocytegeneration by arabinoxylan in patients with locally limited or metastatic solid tumors. *Cancer Therapy*; 6:1011-1016.
19. Singh S, K Natarajan, B Aggarwal 1996. Capsaicin (8-methyl-N-vanillyl-6- nonenamide) is a potent inhibitor of nuclear transcription factor-kappa B activation by diverse agents. *J Immunol*; 157: 4412-20.
20. Singh, S. and B. B. Aggarwal 1995. Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). *J Biol Chem*; 270: 24995-5000.
21. Shishodia, S., *et al.* 2003. Ursolic acid inhibits nuclear factor-kappaB activation induced by carcinogenic agents through suppression of IkappaBalpha kinase and p65phosphorylation: correlation with down-regulation of cyclooxygenase 2, matrix metalloproteinase 9, and cyclin D1. *Cancer Res.*; 63: 4375-83.
22. Geng, Z., Y. Rong and B. H. Lau 1997. S-allyl cysteine inhibits activation of nuclear factor kappa B in human T cells. *Free Radic Biol Med*; 23: 345-50.
23. Salminen A, M Lehtonen T, Suuronen K, Kaarniranta J and Huuskonen 2008. Terpenoids: natural inhibitors of NF- κ B signaling with anti-inflammatory and anticancer potential. *Cell. Mol. Life Sci.*; 65: 2979 – 2999.
24. *Idem.*
25. Ide, N. and B. H. Lau 2001. Garlic compounds minimize intracellular oxidative stress and inhibit nuclear factor-kappa b activation. *J Nutr*; 131: 1020S-6S.
26. *Idem.*
- 27.. Kunnumakkara AB, S Guha, S Krishnan, *et al* 2007. Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor-kappaB-regulated gene products. *Cancer Res.*; 67:3853-61.
28. Seung G, W Chuanwu, M Satoshi and H Chang 2009. High and low vitamin A therapies induce distinct FoxP3+ T cell subsets and effectively control intestinal inflammation. *J.Gastro.. Article in Press.*
29. Abadias M, J Usall , M Anguera , C Solsona and I Viñas 2008. Microbiological quality of fresh, minimally-processed fruit and vegetables, and sprouts from retail establishments. *Int J Food Microbiol.*; 123:121-9.
30. Toshio W, N Hikaru, T Tetsuya, Y Hirokazu, O Hirotohi, W Kenji, T Kazunari., *et al* 2009. Probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents indomethacin-induced small intestinal injury-Involvement of lactic acid. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* Sep;297(3):G506-13.
31. *Idem.*



Revista de la Facultad de Salud Pública y Nutrición
 Ave. Dr. Eduardo Aguirre Pequeño y Yuriria
 Col Mitras Centro, Monterrey, N.L. México 64460
 Tels. (81)348-4354, 348-6080, 348-6447
respvn@faspvn.uanl.mx



Universidad Autónoma de Nuevo León
webmaster@uanl.mx