

Original Article

Cómo citar:

Rodríguez Ferreiro, A.O., Molina Bertrán, S. del C., Fong Lores, O., Vanden Bergue, W., & Muñoz, J.P. (2026). Potenciación selectiva de extractos foliares de *Plectranthus neochilus* Schltr. en la señalización NF- κ B inducida por TNF- α en queratinocitos. *Orange Journal*, 8(14), 27-35.

<https://doi.org/10.46502/issn.2710-995X/2026.14.03>

Potenciación selectiva de extractos foliares de *Plectranthus neochilus* Schltr. en la señalización NF- κ B inducida por TNF- α en queratinocitos

Selective enhancement by *Plectranthus neochilus* Schltr. leaf extracts of TNF- α -induced NF- κ B signalling in keratinocytes

Annarli Olivia Rodríguez Ferreiro¹ , Silvia del Carmen Molina Bertrán² , Onel Fong Lores³ ,
Wim Vanden Bergue⁴ , Juan P. Muñoz⁵ 

¹ Doctor en Ciencias Biomédicas y Biológicas, Profesor de Biomedicina, Universidad de Oriente, Cuba. anmarliolivia@uo.edu.cu, anmarliolivia82@gmail.com (Autor de correspondencia)

² Profesor de Biofarmacia, Doctor en Ciencias Farmacéuticas y Biológicas Departamento de Farmacia, Instituto de Farmacia y Alimentos, Universidad de la Habana, Cuba. smolina@ifal.uh.cu

³ Doctor en Ciencias de la Salud, Investigador Auxiliar, Centro de Toxicología y Biomedicina, Santiago de Cuba, Cuba. onelfong@infomed.sld.cu

⁴ Profesor de Señales Epigenéticas, Doctor en Ciencias Bioquímicas, University Antwerp & University Gent, Belgium. wim.vandenbergh@uantwerpen.be

⁵ Profesor de Bioquímica, Doctorado en Ciencias Biomédicas, Departamento de Química Laboratorio de Bioquímica, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Tarapacá, Chile. jpmunozb@academicos.uta.cl

Recibido: 15 de marzo de 2026

Aceptado: 10 de junio de 2026

Resumen

Las dermatitis pediátricas constituyen un importante problema de salud en Cuba. Estas afecciones predominan durante los meses de verano y se caracterizan por alteraciones estructurales, metabólicas y funcionales de los queratinocitos. En este contexto, *Plectranthus neochilus* Schltr. utilizada tradicionalmente en África para el tratamiento de enfermedades cutáneas debido a sus propiedades cicatrizantes y antimicrobianas, representa una alternativa terapéutica prometedora. El objetivo de este estudio fue evaluar la citocompatibilidad y el efecto inmunomodulador de extractos foliares acuosos y etanólicos de *P. neochilus* sobre la vía de señalización de NF- κ B en células HaCaT. La actividad metabólica celular se determinó mediante el ensayo colorimétrico MTT y la actividad de NF- κ B mediante un ensayo de gen reportero de luciferasa. Ambos extractos mostraron un perfil de seguridad favorable, manteniendo una viabilidad celular superior al 78 % a la concentración máxima evaluada (512 μ g/mL). Además, el ensayo de luciferasa expuso un fenómeno de coestimulación sinérgica altamente específico. En ausencia de estímulo, los extractos mantuvieron una actividad basal controlada de NF- κ B; sin embargo, en presencia de TNF- α incrementaron significativamente la señal bioluminiscente (1548,00 frente a 640,00 RLU). En conjunto, estos hallazgos sugieren que los extractos foliares de *P. neochilus*, probablemente debido a su elevado contenido de ácido rosmarínico, ejercen efectos citoprotectores e inmunomoduladores que podrían contribuir al fortalecimiento de la respuesta inmunitaria cutánea.

Palabras clave: *Plectranthus neochilus*, HaCaT, NF- κ B, TNF- α , Ácido rosmarínico.

Abstract

Pediatric dermatitis represents a significant health concern in Cuba. These disorders are most prevalent during the summer months and are characterised by structural, metabolic, and functional alterations in keratinocytes. In this context, *Plectranthus neochilus* Schltr. traditionally used in Africa for the treatment of skin disorders

owing to its wound-healing and antimicrobial properties, represents a promising therapeutic alternative. The aim of this study was to evaluate the cytocompatibility and immunomodulatory effects of aqueous and ethanolic leaf extracts of *P. neochilus* on the NF- κ B signalling pathway in HaCaT cells. Cellular metabolic activity was assessed using the MTT colorimetric assay, whereas NF- κ B activity was determined by a luciferase reporter gene assay. Both extracts exhibited a favorable safety profile, maintaining cell viability above 78% at the highest concentration tested (512 μ g/mL). Furthermore, the luciferase assay revealed a highly specific synergistic co-stimulatory effect. In the absence of stimulation, the extracts maintained controlled basal NF- κ B activity; however, in the presence of TNF- α they significantly enhanced the bioluminescent signal (1,548.00 versus 640.00 RLU). Collectively, these findings suggest that *P. neochilus* leaf extracts, probably owing to their high rosmarinic acid content, exert cytoprotective and immunomodulatory effects that may contribute to strengthening the cutaneous immune response.

Keywords: *Plectranthus neochilus*, HaCaT, NF- κ B, TNF- α , Rosmarinic acid.

Introducción

Las enfermedades dermatológicas son el principal motivo de consultas en la atención primaria ambulatoria en Cuba. Estas afecciones médicas tienen un origen genético y en los meses de verano experimenta un alza debido a los factores externos como el clima tropical húmedo. Las patologías que más prevalecen son: el cáncer de piel, las dermatitis inmunoalérgicas, las atópicas y las infectocontagiosas, siendo las últimas más frecuente en la edad pediátrica con incidencia mayor del 20% (García et al., 2024). Los queratinocitos humanos son las células más representativas de la epidermis y su función es ser la primera barrera de defensa física e inmunológica de la piel y en respuesta a estímulos proinflamatorios, activan la vía de señalización NF- κ B, un regulador clave de la expresión de citocinas y mediadores inflamatorios (Al-Dhubaibi et al., 2025).

La población cubana tiene una alta tradición en el empleo de las plantas medicinales como terapia alternativa y complementaria para aliviar diferentes dolencias. Estas tradiciones tienen un respaldo gubernamental a través del Programa Medicina Natural y Tradicional del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba, donde se promueve el uso de fitofármacos con carácter oficial (por su comercialización a través de las redes de farmacias y ópticas) y tradicional a través del acervo cultural heredado de generación en generación. Diferentes especies vegetales se utilizan en el país para tratar las afecciones cutáneas debido a sus propiedades antisépticas y antimicrobianas entre las que se destacan el *Aloe vera* L. (Sábila), *Bidens pilosa* L. (Romerillo), *Calendula officinalis* L. (Caléndula), *Petiveria alliacea* L. (Anamú), *Piper auritum* Kunth. (Caisimón de Anís) y *Matricaria chamomilla* L. (Manzanilla) Cruz Arzula et al. (2017). Muchas veces su disponibilidad se ve agotada por el uso desproporcionado por parte la población cubana, por lo que se hace necesario la búsqueda de nuevas especies vegetales con mayor plasticidad adaptativas a los diferentes ambientes donde se cultive, resistente al estrés abiótico y con fácil capacidad reproductiva.

La especie *Plectranthus neochilus* Schltr. pertenece a la familia Lamiaceae, es oriunda de Suroeste de África y su cultivo se ha extendido a países del continente americano como: Brasil, Venezuela y Cuba. Conocida popularmente como: Blue Coleus, Muskietbossie, Boldo (Lambrechts & Lall, 2020) y Meprobamato (Rodríguez-Ferreiro et al., 2020). Se utiliza tradicionalmente en la medicina popular para el tratamiento de enfermedades de la piel, afecciones respiratorias, trastornos digestivos entre otras (Lambrechts & Lall, 2020), Eming et al. (2007)). En Cuba su uso tradicional esta reportado por su acción sedante, relajante muscular y analgésica (Rodríguez-Ferreiro et al., 2020). A pesar de ser una especie vegetal reconocida internacionalmente por su actividad reparadora y cicatrizante del tejido epitelial, en Cuba no se ha informado formalmente dicho uso, lo que genera un vacío en el conocimiento popular y científico en la isla. Con el objetivo de estudiar su rol como regulador específico sobre la inmunidad de la barrera cutánea de los cultivos que crecen en Cuba se evaluó la viabilidad celular y los potenciales efectos coestimuladores de los extractos foliares acuoso (decocción) y etanólico elaborados a partir de *P. neochilus* sobre la vía de señalización NF- κ B en queratinocitos humanos (HaCaT).

Marco teórico

Las dermatitis son una variedad de trastornos cutáneos diferentes que comparten el mismo patrón de reacción inflamatoria con manifestaciones clínicas similares. Estas enfermedades se caracterizan por la alteración de la barrera epidérmica y un desbalance de la respuesta inmunitaria. La epidermis está constituida en un 90% por queratinocitos y su función es actuar como la primera línea de defensa física y bioquímica frente a los agentes patógenos y las agresiones ambientales.

La activación persistente de estas células favorece la producción de mediadores inflamatorios como: el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las interleucinas (IL-1 β , IL-6 e IL-8) amplifican la respuesta inflamatoria y suscitan la incorporación de células efectoras hacia el tejido lesionado. A nivel molecular, estos procesos están regulados por diversas cascadas de señalización, entre las que destaca la vía de NF- κ B, considerada uno de los principales reguladores de la respuesta inflamatoria. La activación sostenida de esta vía contribuye a la persistencia de la inflamación característica de diversas enfermedades cutáneas.

Por otra parte, los metabolitos secundarios de la familia Lamiaceae, particularmente los polifenoles como el ácido rosmarínico, han emergido como moduladores alostéricos o epigenéticos capaces de intervenir en la respuesta inflamatoria celular, lo que fundamenta el interés en su evaluación en modelos inmunológicos epidérmicos controlados

Metodología

Recolección de material vegetal

La colecta del material vegetal se realizó según lo informado por Rodríguez-Ferreiro et al. (2022). Las plantas adultas se colectaron en el horario de la mañana en la parcela experimental del Centro Nacional de Electromagnetismo Aplicado (Lat. 20,032316, Long. 75,810585) de la Universidad de Oriente, Santiago de Cuba, Cuba. La autenticación del material vegetal se realizó en el Centro Oriental de Ecosistemas y Biodiversidad (BIOECO) de Santiago de Cuba, Cuba depositándose un espécimen de referencia (código JSC.147) en el Herbario Jorge Sierra Calzado de dicho centro.

Preparación de extractos vegetales y determinaciones de control de calidad

La preparación de los extractos se realizó según la metodología propuesta por (Rodríguez-Ferreiro et al., 2022). Se elaboraron dos de extractos a partir de las hojas de la especie en estudio 10 g de hojas trituradas en 100 ml de solvente, uno de ellos a manera de decocción a partir de hojas frescas según describe el estudio de etnobotánico y el segundo extracto se elaboró a partir de hojas secas utilizando etanol comercial al 94 % como solvente, mediante el método de maceración por 48 horas.

Cultivo celular

Los queratinocitos HaCaT transfectados establemente con un gen reportero de luciferasa dependiente de NF- κ B fueron empleados para evaluar la activación de esta vía de señalización según lo descrito por Pintatum et al. (2020). Las mismas se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEN), suplementado con un 10 % de suero fetal bovino, un 2 % de bicarbonato sódico (solución al 7,5 %), un 1 % de piruvato sódico (100 mM) y un 1 % de penicilina-estreptomicina (10 000 unidades/ml). Las células se incubaron en una incubadora humidificada 37 °C con un 5 % de CO₂.

Ensayo MTT

Para la preparación de los extractos se utilizó DMSO como disolvente a una concentración menor del 1% para la disolución de los extractos en polvo (liofilizados) se elaboró una solución patrón (equivalente a 20 mg/mL). Posteriormente, se realizó una dilución seriada cuádruple en agua desmineralizada hasta alcanzar un rango de concentración de 0.25 a 128 μ g /mL

La viabilidad celular de los extractos se evaluó en línea celular queratinocitos humanos (HaCaT). Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 2×10^4 células/ mL y se incubaron en las condiciones anteriormente mencionadas por 24 h. Se añadieron diferentes dosis de los extractos en un volumen de 10 μ L de medio (concentraciones finales de 256, 128, 64, 32, 16 y 8 μ g/mL) y se incubaron a 37 °C y 5 % de CO₂ durante otras 24 h. Tras este tiempo de incubación, tras lo cual se añadieron 10 μ L de reactivo MTT (5 mg/mL) a cada pocillo y se incubaron durante 4 h. Las células se lisaron con 90 μ L de solución de HCl 10 mM que contenía un 10 % de SDS y se midió el valor de DO a 595 nm con el lector de placas Envision (Perkin Elmer, EE. UU). Los pocillos de control sin tratar se calibraron como un crecimiento celular del 100 %, mientras que los pocillos de control con medio se fijaron en un crecimiento celular del 0 %. Los resultados se expresaron como un porcentaje de reducción del crecimiento celular o la viabilidad en comparación con los pocillos de control, y se determinaron los valores de IC50 correspondientes. Se utilizó Withaferina A como control positivo (Pintatum et al., 2020).

El ensayo se realizó por triplicado.

Ensayo de Luciferasa

El ensayo de la Luciferasa se realizó según la metodología (Pintatum et al., 2020). Las células se sembraron a una densidad de 10^5 células/pocillo en placas de 24 pocillos y se cultivaron durante la noche. Posteriormente, las células trataron con diferentes dosis de los extractos (12.5, 25, 50 Y 100 por un periodo de 2 h, luego se procedió a la estimulación con TNF (2 ng/mL) durante 6 h. Finalmente, las células se lisaron en tampón de lisis 1X (Tris-fosfato 25 mM [pH 7,8], DTT 2 mM, CDTA 2 mM, glicerol al 10 % y Triton X-100 al 1 %) y se analizó la actividad luciferasa de 25 μ L del lisado añadiendo 50 μ L de sustrato de luciferasa (luciferina o sal de luciferina 1 mM, ATP 3 mM y MgSO₄ 15 mM en tampón HEPES 30 mM, pH 7,8). Tras 10 s de mezcla, se midió la bioluminiscencia durante 1 s utilizando el lector multietiqueta Envision (Perkin Elmer, Waltham, MA, EE. UU. El ensayo se realizó por triplicado.

Análisis de la data Experimental

Para el análisis de la data experimental se utilizó el software IBM SPSS Statistics, versión 23 (IBM Corp.). Los resultados se analizaron mediante un análisis de varianza (ANOVA) de una vía con la prueba de Dunnett para determinar diferencias significativas ($p < 0,05$) Todos los análisis se realizaron por triplicado y los datos se expresaron como medias $\pm$ desviación estándar (DE) de al menos tres experimentos biológicos independientes.

Resultados y discusión

Ensayo de Citotoxicidad

Los resultados obtenidos en el ensayo de citotoxicidad (Figura 1), orientados a evaluar la seguridad cutánea de los extractos foliares de la especie *P. neochilus*, revelaron la ausencia de efectos citotóxicos significativos, conservando una viabilidad celular superior al 78% incluso a la concentración máxima de trabajo evaluada (512 μ g/mL).

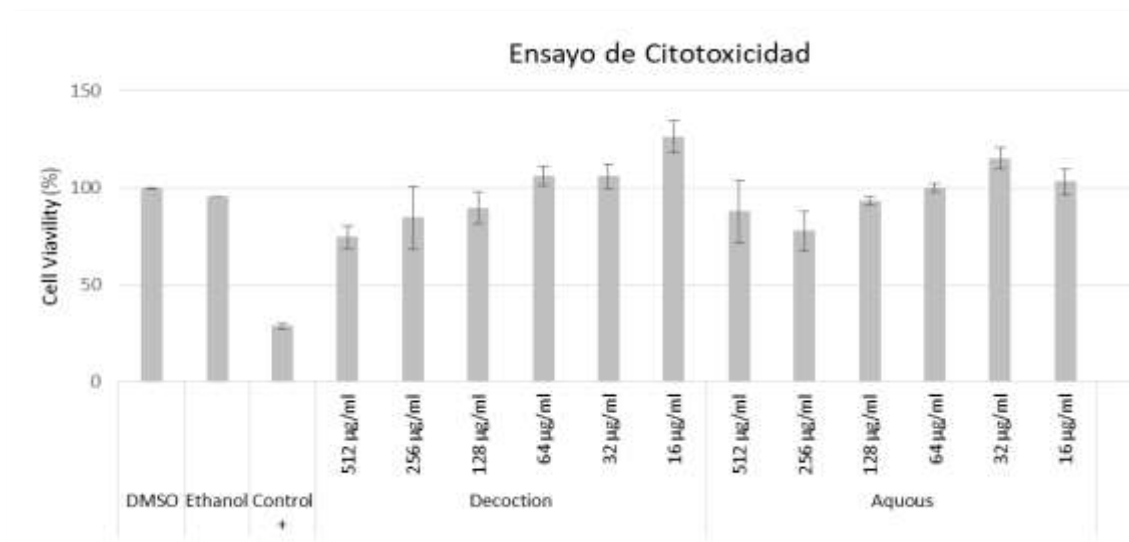


Figura 1. Viabilidad relativa de células HaCaT (%) frente a las crecientes concentraciones de los extractos foliares de *P. neochilus* y del compuesto citotóxico anticancerígeno de referencia, withaferina A.
Fuente: elaboración propia.

Este comportamiento es consistente con lo descrito previamente para especies del género *Plectranthus* y sus diferentes tipos de extractos, con independencia del sistema biológico empleado. En efecto, Borges et al. (2016) observaron una alta tolerancia de las células HaCaT frente a extractos crudos y en n-hexano obtenidos de las hojas de la especie *P. neochilus* (CC₅₀ de 762,1 µg/mL). También, Rodríguez et al., 2022, informó valores de CC₅₀ > 256 µg/mL en líneas celulares de mamíferos MRC-5, RAW 264.7 y THP-1 tanto para extractos acuosos como etanólicos. De igual forma, extractos foliares acuosos de *P. ecklonii* frente a las células HaCaT apenas modificaron la viabilidad celular en un 10%, sin observarse efectos citotóxicos significativos para una concentración máxima de trabajo de 500 µg/mL (Nicolai et al., 2020).

En la presente investigación, las células HaCaT mostraron una alta tolerancia frente a los compuestos bioactivos de los extractos foliares de la especie en estudio a las diferentes concentraciones evaluadas. Una posible explicación a esta citocompatibilidad radica en la composición química previamente descrita para la especie *P. neochilus* donde se informa la presencia de polifenoles donde figura el del ácido rosmarínico (AR) como compuesto mayoritario (Matias et al., 2019, Lambrechts & Lall., 2020, Rodríguez-Ferreiro et al., 2022) de reconocida actividad antioxidante y citoprotectora (Lukmanul et al., 2014, Fernando et al., 2016, Herath et al., 2024). La capacidad del ácido rosmarínico y sus metabolitos análogos de limitar el daño oxidativo y preservar la homeostasis celular, podría contribuir a mantener la viabilidad de los queratinocitos aún en presencia de concentraciones relativamente elevadas de los extractos. No obstante, el presente estudio no evaluó de forma directa los mecanismos responsables de este efecto, quedando esta afirmación sustentada exclusivamente en la composición química informada para la especie y el género, así como por evidencias de extractos similares en especies similares al *P. neochilus* en estudio.

Ensayo de Luciferasa

Los resultados obtenidos en este ensayo mostrado en la Figura 2, demuestran que los extractos no indujeron una respuesta inflamatoria significativa en condiciones basales. Sin embargo, tras la estimulación con TNF-α, ambos extractos exhibieron un potente efecto co-estimulador, amplificando sinérgicamente la señal biolumínica hasta 1548.00 RLU en comparación con el control de TNF-α por sí solo (640.00 RLU). Esta regulación positiva sinérgica siguió un patrón cinético controlado e inversamente dependiente de la dosis. Si bien la mayor transcripción dependiente de NF-κβ observada en presencia de TNF-α es compatible con un efecto modulador de los extractos sobre la respuesta inflamatoria epitelial, el diseño experimental actual no permite diferenciar entre la activación inmunitaria, el sinergismo farmacológico o la potenciación de la

señalización de TNF- α dependiente del contexto. Por lo tanto, el concepto de activación inmunitaria debe considerarse una hipótesis mecanicista que requiere una futura validación experimental.

Un aspecto particularmente relevante de estos resultados es que los extractos no activaron NF- κ B en ausencia de TNF- α , sino que potenciaron selectivamente la respuesta cuando la vía ya había sido activada. Este comportamiento sugiere que los extractos no actúan como agentes pro-inflamatorios inespecíficos, sino como moduladores dependientes del contexto inflamatorio. Desde una perspectiva inmunológica, esta propiedad resulta compatible con el concepto de "immune response modifier", el cual es un compuesto o extracto no inicia por sí mismo la respuesta inmune, sino que modifica su intensidad o dinámica únicamente en presencia de señales fisiológicas preexistentes. Aunque esta interpretación requiere de una validación experimental adicional, proporciona un marco conceptual coherente para explicar la selectividad observada en el modelo utilizado.

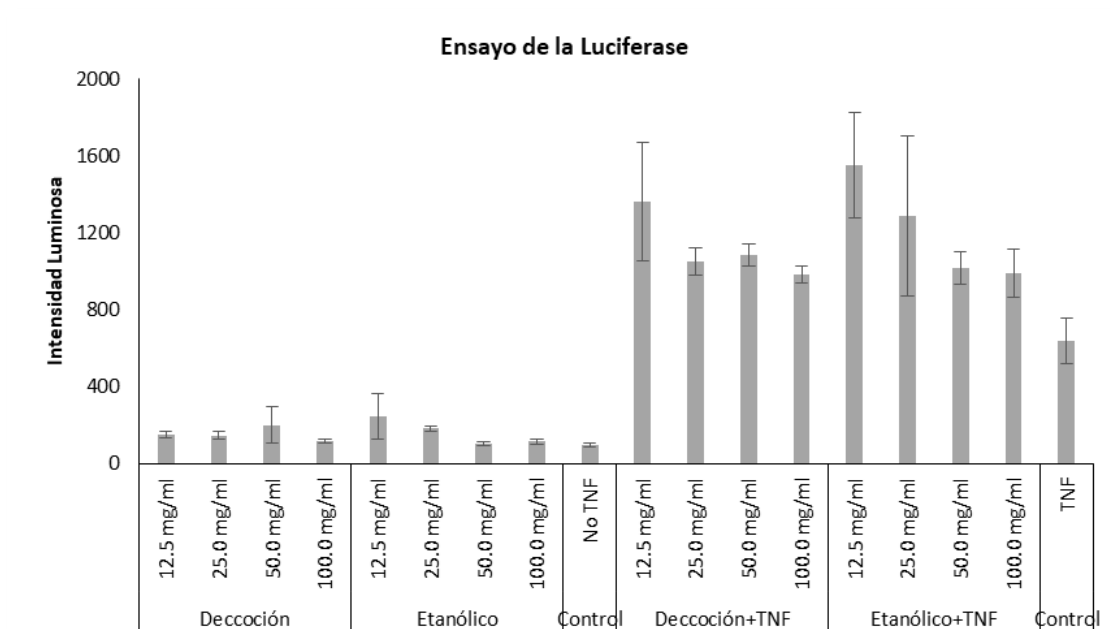


Figura 2. Valores de bioluminiscencia obtenidos por exposición de células HaCaT a extractos de *P. neochilus* con y sin tratamiento con TNF- α .

Fuente: elaboración propia.

Este comportamiento sugiere que los metabolitos secundarios presentes en los extractos foliares acuosos y etanólicos de *P. neochilus* no ejercen un efecto inhibitorio clásico sobre la vía NF- κ B y modulan la respuesta transcripcional inducida por TNF- α de manera concentración-dependiente, lo que podría reflejar un mecanismo farmacológico saturable o la activación de circuitos homeostáticos de retroalimentación intracelular negativa (Hayden & Ghosh, 2008, Lawrence, 2009, Mengel et al. (2009). Aunque el NF- κ B no constituye un marcador exclusivo de la inflamación patológica, al ser un eje central de plasticidad epitelial y respuesta adaptativa temprana por regulación tanto de mediadores proinflamatorios como de genes asociados a la reparación tisular y supervivencia celular, su modulación resulta clave para comprender los mecanismos de resiliencia tisular y la transición hacia estados de reparación. Es por ello que en este contexto, un incremento transitorio de la actividad del NF- κ B durante las primeras fases ($t \leq 24$ h) puede corresponder a una respuesta fisiológica necesaria para la activación de programas de defensa y regeneración, incluyendo citoquinas, quimiocinas, y factores de crecimiento implicados en la re-epitelización. Bajo esta perspectiva, el efecto co-estimulador observado, podría interpretarse como una modulación temporal de la amplitud de la señal de NF- κ B inducida por TNF- α , potenciando la activación inicial de genes efectores como IL-6, IL-8, CXCL-8 y COX-2, los cuales han sido descritos como esenciales en la fase temprana de reparación cutánea y

comunicación immuno-epitelial (Eming et al., 2007; Landén et al., 2016). Esta interpretación sitúa la respuesta observada dentro de un marco de activación controlada más que de inflamación desregulada.

Extractos de *P. neochilus* que crece en Cuba, han sido estudiados en su composición química, demostrándose que el ácido rosmarínico resulta el compuesto mayoritario tanto en extractos acuosos como etanólicos (Rodríguez-Ferreiro et al., 2022). Estos resultados son consistentes con estudios sobre otras especies del género, en donde este polifenol es señalado como marcador quimitaxonómico (Kulbat-Warycha et al., 2022; Tungmunthum et al., 2019). En este contexto, es plausible proponer que el efecto co-estimulador observado en el ensayo de la luciferasa podría estar influenciado por la presencia de ácido rosmarínico, un polifenol con actividad inmunomoduladora descrita en varios modelos celulares. Este compuesto ha mostrado capacidad para modular vías de señalización asociadas a la respuesta inflamatoria, incluyendo NF- κ B, especialmente bajo condiciones de estimulación proinflamatoria como el TNF- α (Lee et al., 2006). Aunque numerosos estudios atribuyen al ácido rosmarínico un efecto predominantemente antiinflamatorio, la mayor parte de los mismos fueron realizados sobre modelos caracterizados por una exacerbación exasperada de NF- κ B. En contraste, el presente estudio evalúa la capacidad del extracto para modular una respuesta inducida por TNF- α en queratinocitos viables, escenario fisiológico diferente en el cual una potenciación transitoria de la señal podría representar un mecanismo adaptativo más que un proceso inflamatorio desregulado.

Bajo esta premisa es posible considerar que el efecto co-estimulador observado en el ensayo de luciferasa para el extracto de *P. neochilus* pueda ser atribuido a la modulación bifásica característica del ácido rosmarínico sobre los componentes de la vía inmune. En condiciones basales el AR contribuye al mantenimiento del estado de reposo inflamatorio, sin embargo; bajo estímulos nocivos como el TNF- α puede comportarse como activador del sistema inmunitario epitelial. Este mecanismo optimiza temporalmente la activación transcripcional de NF- κ B para amplificar la transcripción de genes necesarios en las etapas iniciales de la respuesta inmune innata, tales como citoquinas defensivas y factores de crecimiento epitelial esenciales para acelerar la cicatrización, tal y como se ha documentado en la literatura científica (Eming et al., 2007 y Landén et al., 2016).

Asimismo, el comportamiento dosis-dependiente inverso observado (disminución controlada de la luminiscencia a concentraciones más altas, de 1548.00 a 990.67 RLU) valida la acción farmacológica del ácido rosmarínico. A dosis bajas y moderadas, potencia controladamente la señal de alerta, mientras que a concentraciones elevadas induce bucles celulares de autorregulación y retroalimentación negativa, evitando una respuesta inflamatoria desbocada o crónica que comprometa el tejido epitelial Calabrese (2008, Nadeem et al., 2019). Este patrón de respuesta sugiere que los extractos de *P. neochilus* no actuarían como inhibidores o activadores absolutos de NF- κ B, sino como moduladores de la dinámica de esta vía de señalización. Desde una perspectiva biológica, una modulación transitoria podría resultar más favorable que la inhibición completa de NF- κ B durante las etapas iniciales de la reparación tisular, ya que permitiría conservar los mecanismos fisiológicos de defensa necesarios para iniciar la re-epitelización sin favorecer el establecimiento de una respuesta inflamatoria persistente, sosteniendo una hipótesis que deberá ser comprobada en futuros estudios.

Conclusión

En conclusión, los extractos foliares acuosos y etanólicos de *Plectranthus neochilus* exhiben una excelente citocompatibilidad en queratinocitos humanos y potencian selectivamente la actividad de la vía NF- κ B inducida por TNF- α , sin alterar las condiciones basales inflamatorias. Estos hallazgos validan el potencial de la especie como un modificador de la respuesta inmunitaria epitelial temprana, sentando las bases para futuros estudios sobre la cinética de reparación tisular y cicatrización cutánea."

Referencias Bibliográficas

- Al-Dhubaibi, M. S., Mohammed, G. F., Bahaj, S. S., Abdelneam, A. I., Al-Dhubaibi, A. M., & Atef, L. M. (2025). The role of keratinocytes in skin health and disease. *Dermatological Reviews*, 6(2), e70028. <https://doi.org/10.1002/der2.70028>



- Borges, G. A., Ferreira, J. F., Elias, S. T., Guerra, E. N. S., & Simeoni, L. A. (2016). Cytotoxic effect of *Plectranthus neochilus* extracts in head and neck carcinoma cell lines. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 10(10), 157–163. <https://doi.org/10.5897/AJPP2015.4355>
- Calabrese, E. J. (2008). Hormesis: Why it is important to toxicology and toxicologists. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 27(7), 1451–1474. <https://doi.org/10.1897/07-541.1>
- Cruz Arzula, D., Miranda Martínez, M., Torres Serna, A., Oliva Romero, M., Hernández Ángel, M., Brooks Valier, M., & Mena Castillo, I. (2017). *Formulario nacional de fitofármacos y apifármacos* (2.^a ed.). Ministerio de Salud Pública.
- Eming, S. A., Krieg, T., & Davidson, J. M. (2007). Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 514–525. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>
- Fernando, P. M. D. J., Piao, M. J., Kang, K. A., Ryu, Y. S., Hewage, S. R. K. M., Chae, S. W., & Hyun, J. W. (2016). Rosmarinic acid attenuates cell damage against UVB radiation-induced oxidative stress via enhancing antioxidant effects in human HaCaT cells. *Biomolecules & therapeutics*, 24(1), 75. Doi: 10.4062/biomolther.2015.069
- García, J. L. R., Gómez, T. L. B., Bové, F. E. M., Alvero, Y. T., & González, J. E. (2024). Características clínicas y epidemiológicas de la dermatitis atópica en edad pediátrica. *Folia Dermatológica Cubana*, 18(1).
- Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2008). Shared principles in NF- κ B signaling. *Cell*, 132(3), 344–362. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.020>
- Herath, H. M. U. L., Piao, M. J., Kang, K. A., Fernando, P. D. S. M., & Hyun, J. W. (2024). Rosmarinic acid protects skin keratinocytes from particulate matter 2.5-induced apoptosis. *International Journal of Medical Sciences*, 21(4), 681–689. <https://doi.org/10.7150/ijms.90814>
- Kulbat-Warycha, K., Oracz, J., & Żyżelewicz, D. (2022). Bioactive Properties of Extracts from *Plectranthus barbatus* (*Coleus forskohlii*) Roots Received Using Various Extraction Methods. *Molecules*, 27(24), 8986. <https://doi.org/10.3390/molecules27248986>
- Lambrechts, I. A., & Lall, N. (2020). *Plectranthus neochilus*. In *Underexplored Medicinal Plants from Sub-Saharan Africa* (pp. 235–240). Academic Press.
- Landén, N. X., Li, D., & Stähle, M. (2016). Transition from inflammation to proliferation: A critical step during wound healing. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(20), 3861–3885. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2268-0>
- Lawrence, T. (2009). The nuclear factor NF- κ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(6), a001651. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001651>
- Lee, J., Jung, E., Kim, Y., Lee, J., Park, J., Hong, S., Hyun, C.-G., Park, D., & Kim, Y. S. (2006). Rosmarinic acid as a downstream inhibitor of IKK- β in TNF- α -induced upregulation of CCL11 and CCR3. *British Journal of Pharmacology*, 148, 366–375. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706728>
- Lukmanul Hakim, F., Miura, M., Matsuda, N., Alharassi, A. S., Guillemain, G., Yamauchi, M., ... & Song, H. (2014). An in vitro evidence for caffeic acid, rosmarinic acid and trans cinnamic acid as a skin protectant against γ -radiation. *International Journal of Low Radiation*, 9(4), 305–316. <https://doi.org/10.1504/IJLR.2014.063414>
- Matias, D., Nicolai, M., Fernandes, A. S., Saraiva, N., Almeida, J., Saraiva, L., ... & Rijo, P. (2019). Comparison study of different extracts of *Plectranthus madagascariensis*, *P. neochilus* and the rare *P. porcatus* (Lamiaceae): Chemical characterization, antioxidant, antimicrobial and cytotoxic activities. *Biomolecules*, 9(5), 179. <https://doi.org/10.3390/biom9050179>
- Mengel, B., Krishna, S., Jensen, M. H., & Trusina, A. (2009). *Theoretical analyses predict A20 regulates period of NF- κ B oscillation*. arXiv preprint arXiv:0911.0529. <https://doi.org/10.48550/arXiv.0911.0529>
- Nadeem, M., Imran, M., Aslam Gondal, T., Imran, A., Shahbaz, M., Muhammad Amir, R., ... & Martins, N. (2019). Therapeutic potential of rosmarinic acid: A comprehensive review. *Applied Sciences*, 9(15), 3139. <https://doi.org/10.3390/app9153139>
- Nicolai, M., Mota, J., Fernandes, A. S., Pereira, F., Pereira, P., P. Reis, C., ... & Rijo, P. (2020). Assessment of the potential skin application of *Plectranthus ecklonii* benth. *Pharmaceuticals*, 13(6), 120. <https://doi.org/10.3390/ph13060120>
- Pintatum, A., Maneerat, W., Logie, E., Tuenter, E., Sakavitsi, M. E., Pieters, L., & Laphookhieo, S. (2020). In vitro anti-inflammatory, anti-oxidant, and cytotoxic activities of four *Curcuma* species and the isolation

- of compounds from *Curcuma aromatica* rhizome. *Biomolecules*, 10(5), 799. <https://doi.org/10.3390/biom10050799>
- Rodríguez-Ferreiro, A. O., León-Duharte, D., Polanco-Durán, G., Guisado-Bourzac, F., Ochoa-Pacheco, A., & Escalona-Arranz, J. C. (2020). Estudio etnobotánico de *Plectranthus neochilus* Schltr. (Meprobamato) en Cuba. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 19(2), 236–246. <https://doi.org/10.37360/blacpma.20.19.2.15>
- Rodríguez-Ferreiro, A. O., Ochoa-Pacheco, A., Méndez-Rodríguez, D., Ortiz-Beatón, E., Font-Salmo, O., Guisado-Bourzac, F., Molina-Bertrán, S., Monzote, L., Cos, P., Foubert, K., Pieters, L., Perez-Novo, C., Vanden Berghe, W., Escalona-Arranz, J. C., & Setzer, W. N. (2022). LC-MS characterization and biological activities of Cuban cultivars of *Plectranthus neochilus* Schltr. *Plants*, 11(1), 134. <https://doi.org/10.3390/plants11010134>
- Tungmunthum, D., Garros, L., Drouet, S., Renouard, S., Lainé, E., & Hano, C. (2019). Green Ultrasound Assisted Extraction of trans Rosmarinic Acid from *Plectranthus scutellarioides* (L.) R.Br. Leaves. *Plants*, 8(3), 50. <https://doi.org/10.3390/plants8030050>