

Biosíntesis y actividad biológica de fitoestrógenos y fitoesteroides

Elisa Leyva,* Gabriela Navarro-Tovar, Silvia E. Loredó-Carrillo, María del Socorro Santos Díaz.

Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Dr. Manuel Nava No. 6, Zona Universitaria, C.P. 78210, San Luis Potosí, S.L.P. elisa@uaslp.mx

Resumen. Algunos principios activos de los fármacos que se utilizan en la actualidad se obtienen a partir de plantas. Dichos principios activos o metabolitos secundarios se utilizan en su forma natural o se modifican para potenciar su actividad biológica. Un grupo de metabolitos que ha adquirido interés son los fitoestrógenos y fitoesteroides, compuestos que mimetizan o antagonizan la acción de esteroides endógenos en el cuerpo humano. Existen numerosas caracterizaciones químicas y varios estudios biológicos de estos compuestos, los cuales indican que las posibles aplicaciones médicas son diversas, por ejemplo, en la disminución de la sintomatología de la menopausia y prevención de enfermedades relacionadas con ella, en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares y en algunos tipos de cáncer. En esta revisión se presenta la clasificación general de los fitoestrógenos y fitoesteroides y su biosíntesis. Además se incluyen algunos informes que sustentan su actividad biológica.

Palabras clave: Metabolitos secundarios, fitoestrógenos, fitoesteroides, menopausia, cáncer.

Abstract. The active principles of several drugs used currently are plant derived compounds. These active principles or secondary metabolites are used in their natural form or they are modified to increase their biological activity. A group of metabolites of increasing interest are the phytoestrogens and phytosteroids, which are agonist or antagonist to the action of human endogenous steroids. There are many chemical characterization and several biological studies of these compounds and many of them indicate the various possible medical applications, for example, in the decrease of symptomatology of menopause and the prevention and treatment of related diseases, in the prevention and treatment of cardiovascular diseases and in some types of cancer. In this review, we present the general classification of phytoestrogens and phytosteroids and their biosynthesis. In addition, some reports that support the biological activity are included.

Key words: Secondary metabolites, phytoestrogens, phytosteroids, menopause, cancer.

Introducción

La Herbolaria es la práctica popular que emplea las propiedades curativas específicas de las plantas para tratar enfermedades y su práctica ha evolucionado a lo largo del tiempo. En un proceso que duró miles de años, los hombres fueron incorporando a su acervo cultural una gran cantidad de conocimientos útiles que provenían de la flora a su alrededor [1]. Esta tradición se encuentra en todas las culturas de los cinco continentes y el registro histórico más remoto pertenece a los egipcios [2]. En México, la mayor fuente de información acerca de la medicina precolombina proviene de Bernardino de Sahagún, entre 1547 y 1585, que en *La Historia General de las Cosas de Nueva España*, una enciclopedia de 12 volúmenes, logró recopilar y describir lo referente a la vida de los antiguos mexicanos: creencias religiosas, cultos, ritos, historia, calendario, vida familiar, fiestas, labores agrícolas, trabajos manuales y por supuesto, herbolaria [3]. Los europeos adoptaron un gran número de remedios precolombinos y puede afirmarse que gran parte de la medicina tradicional mexicana actual, es el resultado de la conjunción de la medicina prehispánica y las teorías médicas europeas de los siglos XVI y XVII [4]. Es natural en el ser humano la búsqueda de una explicación a lo que sucede a su alrededor, y como en el caso de muchas otras ramas de las ciencias naturales, surgió la necesidad conocer la composición química de las materias primas vegetales. Dicho estudio comprende la caracterización de los compuestos químicos responsables de la actividad biológica que poseen las plantas que a lo largo de la historia han tenido un uso terapéutico [5]. Hasta el año 1800 aproximadamente, el progreso de la química había sido relativamente limitado [6, 7]. Poco a poco se caracterizaron compuestos como la sacarosa de la

remolacha, el ácido cítrico, gálico, málico, oxálico, tartárico y prúsico. Para 1803, se aisló el primer narcótico: la narcotina, a la que le siguieron la morfina, la estricnina y la emetina [8]. Ya para mediados del siglo XX, con la ayuda de los muchos componentes caracterizados, se inició la elucidación de rutas metabólicas [6, 8].

Con el advenimiento de nuevas técnicas espectroscópicas y cromatográficas, a partir de los años 60 la investigación en fitoquímica se desarrolló con mayor dinamismo. El rescate de los recursos biológicos y la validación de los conocimientos tradicionales ha prosperado conforme la tecnología lo ha hecho [9]. El comercio mundial de especies vegetales se ha incrementado notablemente y se calcula que en 1983, se consumieron en el mundo alrededor de 88.2 billones de dólares de productos farmacéuticos de origen vegetal, siendo las mayores adquisiciones en países europeos, Estados Unidos y Canadá [10]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la práctica Herbolaria y le otorga gran importancia en los sistemas públicos de salud [9], ya que el 80% de la población mundial depende de las plantas para su atención primaria de la salud. Asimismo, se estima que para el año 2020 la población mundial será de 7,500 millones de personas, de las cuales 75% vivirá en países en desarrollo y consumirá sólo 15% de los medicamentos totales del mercado [11].

Según estimaciones recientes, alrededor del 15% de la flora mundial (37,000 especies), poseen propiedades curativas, por lo que se esperan nuevos descubrimientos de sustancias que coadyuven a resolver las principales enfermedades que aquejan a la humanidad. América Latina tiene la materia prima para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos; de hecho, nuestro país se ubica en cuarto lugar a nivel mundial en flora con 26,500 especies, de las cuales, aproximadamente

9,500 son endémicas y 4,000 especies se han registrado con propiedades medicinales. Como ocurre en todo el mundo, se calcula que la validación química, farmacológica y biomédica sólo se ha llevado a cabo en 5% de las especies [9].

Actualmente, los principales laboratorios y consorcios farmacéuticos cuentan con grupos de especialistas multidisciplinarios con líneas de investigación dirigidas a la exploración etnomédica y quimiotaxonómica; es decir, a la clasificación de la caracterización química de las plantas con propiedades medicinales [1]. Los compuestos vegetales que se aíslan pueden tener propiedades medicinales, o bien, utilizarse como herbicidas, pesticidas, colorantes, aceites esenciales, pegamentos, polímeros, perfumes, entre otros [6, 7, 9].

Metabolitos secundarios vegetales. Clasificación y funciones

Los productos naturales que se originan en las plantas se sintetizan a través de múltiples rutas metabólicas y se dividen en metabolitos primarios y secundarios, siendo estos últimos los más importantes en lo referente a aplicaciones. Los metabolitos primarios se consideran esenciales y son moléculas nutricionales o estructurales; dentro de este grupo se encuentran los carbohidratos, las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos. A partir de vías laterales a la fotosíntesis (Fig. 1), las plantas producen los metabolitos secundarios, los cuales tienen funciones no nutricionales, pero muy importantes para su supervivencia. Son compuestos que les sirven para protegerse de los factores externos [7, 12, 13], como los flavonoides, taninos, lignanos, cumarinas, alcaloides, terpenos, saponinas, entre otros. Los metabolitos secundarios son almacenados en varios organelos en las células de la planta, debido a la toxicidad que representa su acumulación. Por ejemplo, los flavonoides, que son sintetizados en los cloroplastos, se acumulan en dicho

organelo, y son transportados hacia el retículo endoplásmico y a vacuolas [6]. Basado en su origen biosintético, los metabolitos secundarios provenientes de plantas, se dividen en tres grandes grupos: los alcaloides, los pertenecientes a los derivados fenólicos (fenilpropanoides) y los terpenoides. Los alcaloides son aproximadamente 12,000 compuestos que se sintetizan principalmente a partir de aminoácidos. De los compuestos fenólicos derivados de la vía del ácido shiquímico o de la vía malonato/acetato se reportan más de 8,000 moléculas, y se cuentan más de 25,000 terpenoides derivados del difosfato de isopentenilo [7].

Los alcaloides son compuestos que contienen por lo menos un átomo de nitrógeno en su estructura y su basicidad es proporcionada por este elemento [14]. Cerca del 20% de las especies de plantas superiores producen alcaloides. Algunas plantas acumulan gran cantidad de ellos, como *Catharanthus roseus*, que sintetiza más de 100 alcaloides diferentes. El papel de los alcaloides es principalmente de defensa contra agentes patógenos o herbívoros. Por ejemplo, la nicotina (1) y la cafeína (2) y que son aprovechados por el hombre como estimulantes del sistema nervioso, funcionan como insecticidas en las hojas de tabaco (*Nicotiana tabacum*) y en las hojas del café (*Coffea arabica*), respectivamente. Otros ejemplos son la codeína (3), extraída de *Papaver somniferum*, utilizada como anestésico local; la quinina (4), que se obtiene de *Cinchona officinalis* y es importante en el tratamiento contra el parásito *Plasmodium falciparum* (Fig. 2) [7]. La mayor parte de las rutas de biosíntesis de alcaloides inicia con moléculas de aminoácidos como triptófano, tirosina, fenilalanina, lisina y arginina. Además, se pueden combinar con un esteroide como la secologanina u otro tipo de terpenoide [6, 7].

Los derivados de fenilpropanoides aportan el 40% del carbono orgánico que circula en la atmósfera. Estos compuestos, constituyen un conjunto amplio de sustancias que en su estructura contienen un núcleo bencénico y por lo menos un susti-

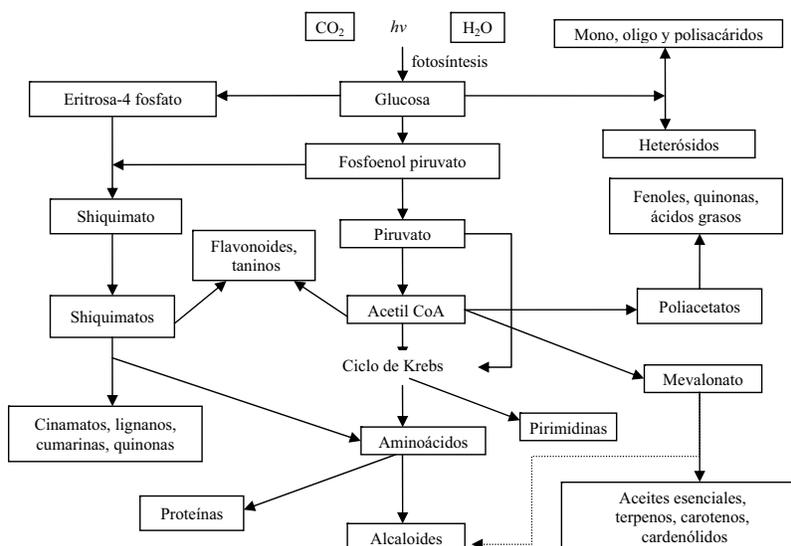


Fig. 1. Esquema general de la biosíntesis de metabolitos primarios y secundarios en plantas [5].

tuyente hidroxilo libre o formando parte de una función éster, éter o heterósido [13]. La mayoría de los compuestos fenólicos de las plantas proviene de derivados fenilpropanoides, sintetizados a partir de la ruta de síntesis del ácido shiquímico (Fig. 3), donde se producen lignanos, cumarinas, taninos y algunos flavonoides.

Los lignanos son oligómeros de alto peso molecular que protegen a la planta de patógenos o bien, actúan como antioxidantes en flores, semillas, nueces, hojas y raíces. Los flavonoides, constituyen un gran número de metabolitos y se distinguen varias clases de acuerdo al nivel de oxidación de su anillo pirano [7]. La estructura básica de algunos es el esqueleto flavano (5) y para otros, la estructura 2-fenil- γ -cromona (6). De acuerdo a los sustituyentes o a la posición del anillo bencénico B en el anillo de pirano, los flavonoides pueden ser auronas (7), catequinas (8), leucoantocianidinas (flavan-3,4-diol) (9), flavanonas (10), flavonoles (11), flavonas (12), flavonoles (13), protoantocianidinas (14), auronas (15), chalconas (16) o isoflavonoides (17) (Fig. 4) [5, 6, 7, 12]. La larga asociación entre los flavonoides de las plantas con diversas especies animales es una de las extraordinarias propiedades biológicas de los metabolitos secundarios. Otros compuestos fenólicos son las cumarinas, furanocumarinas y estilbenos, los cuales son agentes protectores contra bacterias, hongos y her-

bívoros; además, sirven como inhibidores de la germinación de la semilla [7].

Los terpenoides quizás son los productos naturales con mayor variedad en su estructura básica. El nombre de terpenoide deriva del hecho que los primeros cinco miembros de esta clase, fueron aislados del turpentino. Todos los terpenoides son derivados de uniones repetitivas de unidades de isopreno (18) (Fig. 5) y se clasifican por el número de dichas unidades en su estructura. Los terpenos más pequeños son los hemiterpenos, constituidos por una sola unidad. Los monoterpenos, están formados por dos unidades isoprenoides y son los compuestos volátiles mejor conocidos en plantas, son apreciados por la industria alimenticia y utilizados en la fabricación de perfumes. Los sesquiterpenos tienen en su molécula tres uni-

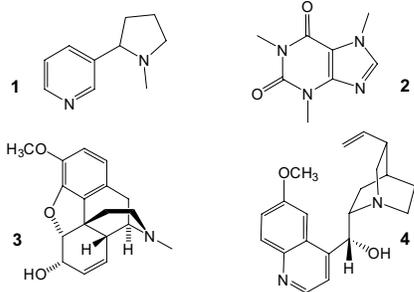


Fig. 2. Estructuras químicas de algunos alcaloides.

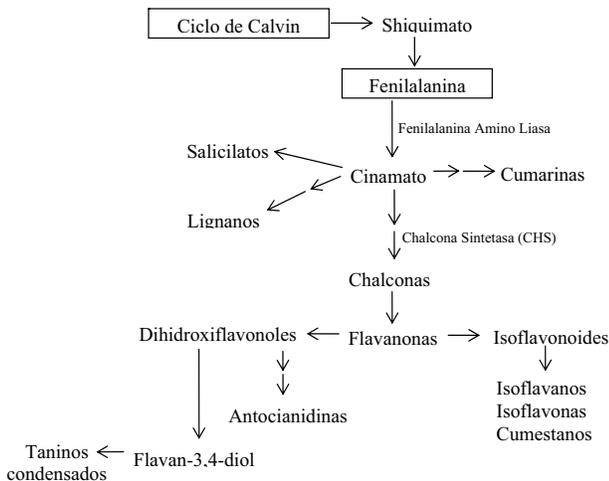


Fig. 3. Ruta de síntesis de fenilpropanoides [5].

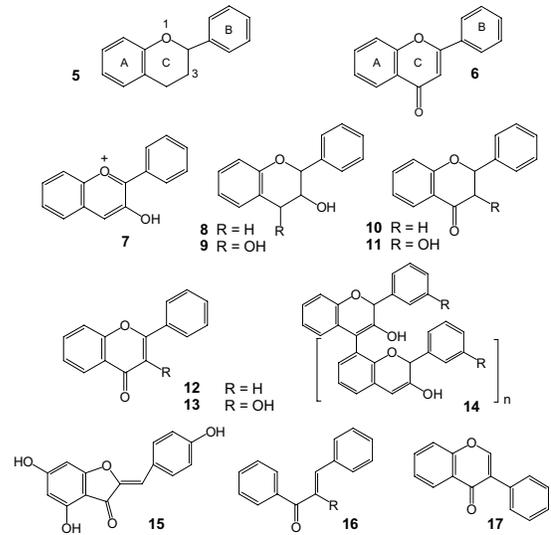


Fig. 4. Estructuras químicas de flavonoides [12].

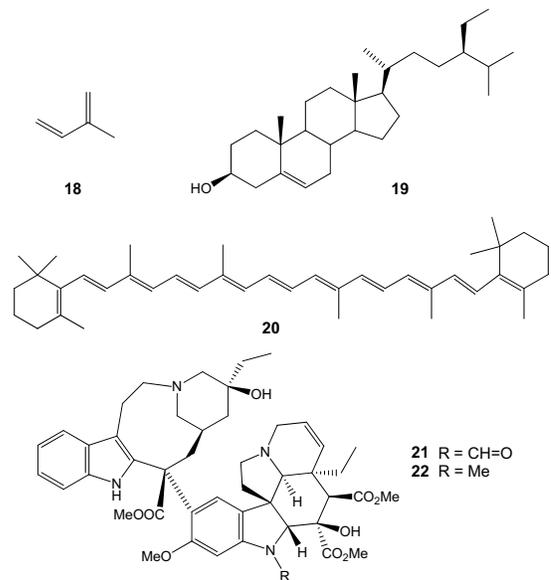


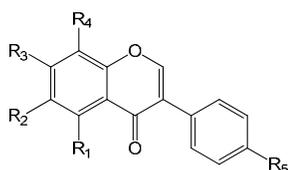
Fig. 5. Estructuras de terpenos con actividad biológica.

dades isoprenoides, en su mayoría actúan como fitoalexinas en la planta [6]. Otro grupo son los diterpenos, de cuatro unidades isoprenoides, como el fitol, las giberelinas y metabolitos de importancia biológica como el taxol. Dentro del grupo de los triterpenos se encuentran los brasinoesteroides y el β -sitosterol (19), dichos compuestos están formados por la unión de dos fragmentos de tres isoprenoides cada uno. Los tetraterpenos y politerpenos que contienen 8 o más unidades isoprenoides respectivamente, son pigmentos involucrados en la fotosíntesis, como el β -caroteno (20). Finalmente, los meroterpenoides, son compuestos derivados de los terpenoides con importancia farmacológica, tal es el caso de la vincristina (21) y la vinblastina (22), que son sustancias anticancerígenas (Fig. 5) [7].

Metabolitos secundarios con actividad estrogénica

Fitoestrógenos

Son moléculas no esteroideas que poseen una estructura difenólica heterocíclica común, a la cual se encuentran unidos grupos oxo, ceto, hidroxilo o ésteres [15, 16]. Dentro de los fitoestrógenos, se incluyen a los lignanos, las isoflavonas, los cumestanos [15, 16, 17, 18] y algunas lactonas del ácido resorcílico [15], estas últimas son consideradas micotoxinas en los cereales, como la zearalenona producida por *Fusarium sp.* [16]. Las isoflavonas son los fitoestrógenos más conocidos. Como ejemplos se encuentran la genisteína (23), daidzeína (24), biochanina A (25), formononetina (26) [17], gliciteína (27), y derivados glicosilados o esterificados de ellas como la pueranina (28), daidzina (29), genistina (30) y glicitina (31) [19] (Fig. 6). Algunos alimentos y plantas que contienen isoflavonas son la soya y sus derivados, frijoles (*Phaseolus vulgaris*), lentejas (*Lens esculenta*), chícharos (*Pisum sativum*) [17], el trébol rojo (*Trifolium pratense*) [20] y el kudzu (*Pueraria lobata*) [21].



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
23	OH	H	OH	H	OH
24	H	H	OH	H	OH
25	OH	H	OH	H	OCH ₃
26	H	H	OH	H	OCH ₃
27	H	OCH ₃	OH	H	OH
28	H	H	H	O-Glcp	H
29	H	H	O-Glcp	H	OH
30	OH	H	O-Glcp	H	OH
31	H	OCH ₃	O-Glcp	H	OH

Fig. 6. Algunas estructuras de isoflavonas.

Los lignanos tienen en su estructura el esqueleto de dibencilbutano (32); es decir, la fusión por dos carbonos β de la cadena lateral de dos unidades de fenilpropano [13]. Se clasifican como lignanos simples (33) y lignanos cíclicos (34). Los más conocidos son secoisolariciresinol (35) y matairesinol (36). Se encuentran en cereales como la avena (*Avena sativa*), en algunas frutas y verduras, como la cereza (*Prunus avium*), manzana (*Malus sp.*), el ajo (*Allium sativum*) [17], y en plantas como la lima falsa (*Aglaia cordata*) [22], Magnolia viña (*Schisandra rubriflora*) [23] y *Kadsura angustifolia* [24] (Fig. 7). Los cumestanos son otro grupo de interés por su actividad estrogénica [19] y su presencia es menos común en la dieta humana [25]. El primero en ser aislado fue el cumestrol (3,9-dihidroxi-6-benzofuro [3, 2-c][1] benzopirano-6-ona) (37) [19] y existen otros como el 4'-metoxicumestrol (38). Se pueden obtener de la alfalfa (*Medicago sativa*), trébol (*Trifolium sp.*), vinos y cervezas [17, 27].

Como se mencionó anteriormente, la principal vía de síntesis de flavonoides, es a partir del ácido shiquímico, compuesto del cual provienen los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina, a partir de éstos inicia la producción los compuestos fenólicos como flavonoides, lignanos y lignina, estilbenos, estilpironas y cumarinas. La liquiritigenina (39) y la narigenina (40), son los sustratos de la isoflavona sintetasa, que cataliza una migración del anillo B de una posición C2 a C3, originando la 2-hidroxi isoflavanona (41) (Fig. 8), que se transforma a daidzeína (42) y a genisteína (43) mediante la 2-hidroxi-isoflavanona deshidratación. La conversión a formononetina (44) y a biochanina A (45) respectivamente, requiere de la metilación en posición C4', que lo realiza la enzima isoflavona O-metiltransferasa (Fig. 8).

La formación de lignanos se lleva a cabo de manera predominante a partir de dos moléculas de alcohol coniferílico (46), que con una proteína dirigente y una oxidasa, se unen en posición C8 C8' para formar el pinosresinol (47). Después una serie de reducciones forman el lariciresinol (48) y el secoisolariciresinol (49), este último se transforma al matairesinol (50) (Fig. 9) [7].

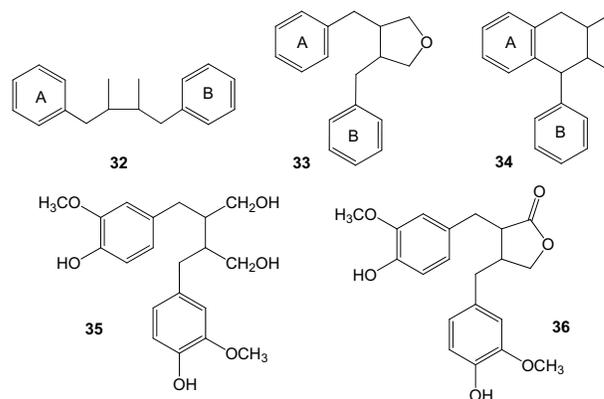


Fig. 7. Estructuras químicas de lignanos [12, 17].

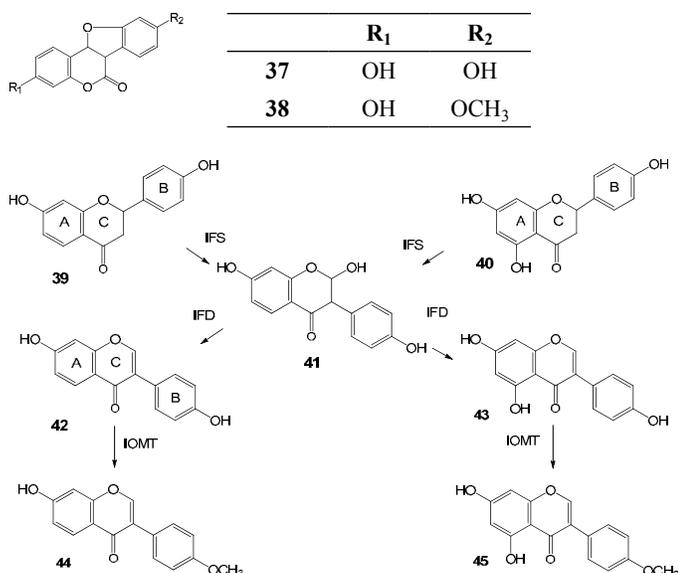


Fig. 8. Biosíntesis de las isoflavonas: daidzeína, genisteína, formononetina y biochanina A [7].

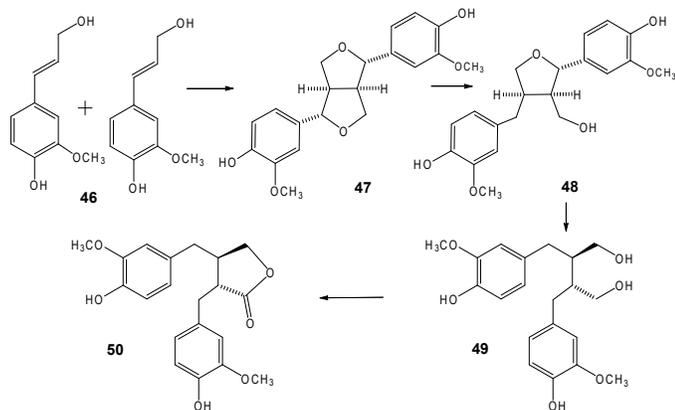


Fig. 9. Biosíntesis de los lignanos secoisolariretinol y matairesinol [7].

Fitoesteroides

Son propiamente esteroides que se describen como sólidos cristalinos a temperatura ambiente y son principalmente alcoholes derivados del ciclopentanoperhidrofenantreno (CPHF) (51). Proviene de la fusión de unidades de isopreno (18) y su esqueleto hidrocarbonado tiene un hidroxilo en C-3 y en general incorporan una cadena alifática en la posición 17 [6]. Los esteroides tienen al menos tres funciones en las plantas: componentes de membranas, reguladores del crecimiento y precursores en la formación de otros esteroides, como las saponinas esteroideas, cardenólidas y ecdiesteroides. Una gran cantidad de los esteroides encontrados en plantas están localizados en organelos intracelulares, lo que sugiere que interactúan con los fosfolípidos como estabilizadores de membranas y como reguladores de la permeabilidad [6].

Los ecdiesteroides, al igual que las cardenólidas como la digitoxigenina de *Digitalis purpurea* [6] y las saponinas este-

roideas, actúan como fitoalexinas [12]. El fitoesteroide más común en los tejidos vegetales es el β-sitosterol (19), aunque también están en gran proporción el estigmasterol (52) y el campesterol (53), existiendo una pequeña proporción de colestero (54) [6] (Fig. 10).

Los fitoesteroides tienen diferentes clasificaciones. Una de ellas se realiza conforme a la sustitución metilénica en la posición C4, pero la más común, es la clasificación de acuerdo a la sustitución en la posición C3 (Figura 11); con este criterio, se agrupan de la manera siguiente:

- Esteroides con un grupo hidroxilo en β-C3, como el β-sitosterol.
- Los esteril éster, tienen una cadena de ácido graso en posición C3, comúnmente la cadena es de ácido palmítico, esteárico, linoléico ó linolénico y ejemplo de este grupo es el palmitato de sitosterol (55).
- Los esteril glucósidos, son esteroides glucosilados en la posición C3, como el sitosterol glucósido (56).
- Los acil esteril glucósidos, son compuestos que tienen esterificado con ácido graso en el C6 del carbohidrato presente en la posición C3 del CPHF, y un representante de estos, es el 6-O-palmitoil-β-D-glucosil sitosterol (57) [6].

La biosíntesis inicia con la combinación de dos de acetil CoA que originan acetoacetil CoA, a la cual se adiciona una

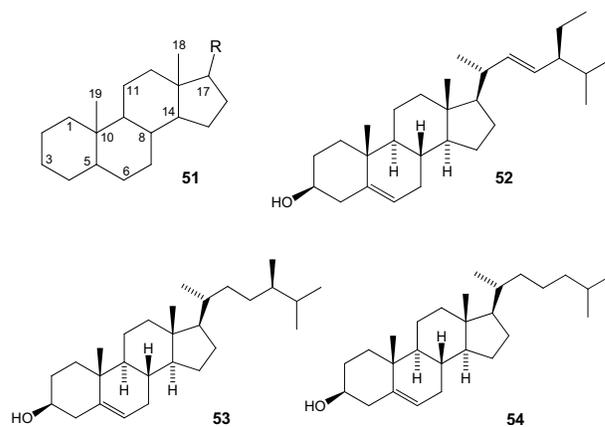


Fig. 10. Estructuras químicas del CPHF y de algunos fitoesteroides.

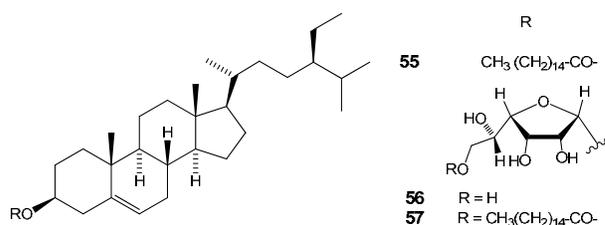


Fig. 11. Ejemplos de sustitución en posición C3 del β-Sitosterol.

tercera molécula acetil CoA para obtener mevalonato. Este último compuesto se oxida y deshidrata convirtiéndose en isopentenil pirofosfato (IPP) (**58**), que es el precursor de todos los terpenos. En el caso de triterpenos como los esteroides, el IPP presenta una serie de adiciones y modificaciones para producir escualeno (**59**) [27].

Una epoxidasa dependiente de NADPH utiliza al escualeno como sustrato y da origen al 2,3-óxido de escualeno (**60**) que se cicla por medio de una enzima ciclasa dando lugar a la molécula de cicloartenol (**61**) (en animales, el compuesto resultante de este paso es el lanosterol) [28]. El cicloartenol sigue varios pasos en la ruta sintética hasta generar lanosterol (**62**), que es el precursor de la síntesis de colesterol (**63**), y también puede continuar en otra ruta para la obtención del Δ^7 -avenasterol (**64**) y campesterol (**65**). Para llegar a sitosterol (**66**) y estigmasterol (**67**), la molécula de Δ^7 -avenasterol realiza un reordenamiento de los dobles enlaces en el sistema de anillos. La formación de sitosterol requiere la hidrogenación en C24 y C28. Por esta vía, la formación de estigmasterol a partir de sitosterol se debe a la enzima 22,23-deshidrogenasa. La ruta para la síntesis de estigmasterol a partir de Δ^7 -avenasterol es estigmasta-5,7,24(28)-trien-3 β -ol \rightarrow estigmasta-5,7-dien-3 β -ol \rightarrow estigmasterol (Fig. 12) [6].

Uso terapéutico de los fitoestrógenos y los fitoesteroides

A partir de la publicación del bioensayo de Doisy para la identificación de fitoestrógenos en 1923, varios extractos de plantas fueron reportados con actividad estrogénica [16]. Para 1954, Bradbury y White mencionaron a 53 plantas que poseían suficiente actividad estrogénica en animales [17] y en 1975, ya

eran cientos los informes de plantas que registraron dicha actividad.

Para los años 40, se ponderó la importancia biológica y económica de los fitoestrógenos [16], pero fue hasta 1964, cuando se reconoció la actividad estrogénica de estos compuestos al encontrar que las isoflavonas en el trébol se relacionaban con la enfermedad del trébol en ovejas australianas, y se descubrió que la formononetina es la causante del desorden reproductivo que presentaban las ovejas [17]. Para 1979 varios fitoestrógenos fueron identificados en orina de primates y en 1982 en humanos [16]. El catabolismo humano de lignanos, daidzeína y genisteína (Fig. 13), fue propuesto originalmente por Setchell y Adlercreutz, basándose en los metabolitos encontrados en orina humana y posteriormente, las rutas fueron expandidas por Joannou y cols. (1995) [17].

Ya en el torrente sanguíneo, los fitoestrógenos y fitoesteroides compiten con las hormonas endógenas por sus receptores celulares debido a las similitudes estructurales entre ellos [29]. La competencia con los estrógenos endógenos es principalmente por receptores estrogénicos α (RE α) y receptores estrogénicos β (RE β) [19], actuando como agonistas o antagonistas en numerosas rutas metabólicas (Cuadro 1) [30]. El efecto en un mismo receptor o la actividad de una enzima, depende de la estructura química y de la concentración del fitoestrógeno. Por ejemplo, concentraciones altas (10^{-4} - 10^{-6} M) de genisteína inhiben el crecimiento celular y las concentraciones bajas (10^{-6} - 10^{-8} M) inducen la proliferación celular [16].

A pesar de que un gran número de cumestanos han sido aislados de plantas, sólo unos pocos muestran actividad uterotrófica, como el cumestrol, que se encuentra en la alfalfa en una concentración de 5.6 mg g $^{-1}$ y el 4'-metoxicumestrol presente en el trébol en una concentración de 0.7 mg g $^{-1}$ de peso

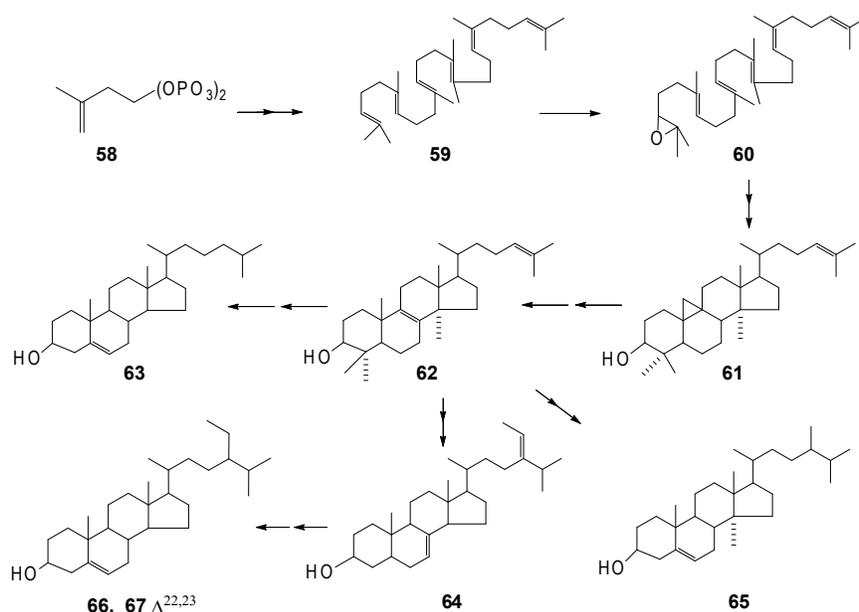


Fig. 12. Ruta biosintética de fitoesteroides. Las flechas dobles representan varias reacciones [6].

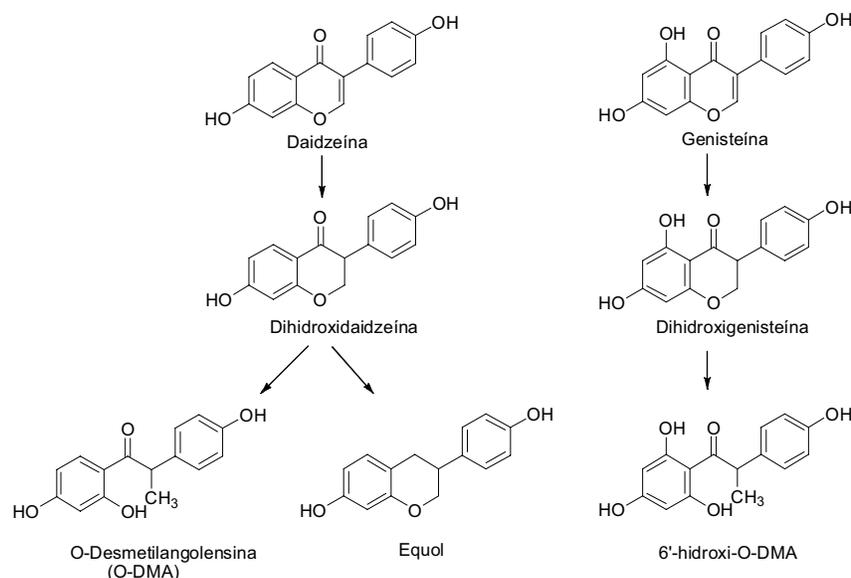


Fig. 13. Ruta catabólica de la daidzeína y genisteína por bacterias intestinales [18].

[17]. Otro resultado que merece mención es el efecto uterotrófico demostrado para la genisteína en la dieta en ratón, que es 10^5 veces menos potente que el dietilestilbestrol (DES) [31]. Estos datos sugieren que los fitoestrógenos pueden mimetizar el papel de los estrógenos endógenos o bien, antagonizar algunos de sus efectos dañinos, aunque con una menor potencia, ya que se necesitan concentraciones de 100-1000 veces más de fitoestrógenos que estradiol. Dichas concentraciones, concuerdan con los niveles probables del consumo de fitoestrógenos de manera regular, para que actúen como competidores de los estrógenos endógenos en mamíferos. La competencia, puede resultar en una interrupción de la regulación vía retroalimentación del eje hipotálamo-pituitaria-gónadas [17].

La mayoría de las investigaciones del uso farmacológico de fitoestrógenos y fitoesteroides están dirigidas al tratamiento de menopausia y enfermedades relacionadas con ella, tal es el caso de la osteoporosis. Los estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de una dieta rica en fitoestrógenos, está asociada a un bajo riesgo de presentar cáncer de seno, cáncer de próstata y enfermedades cardiovasculares [16, 31]. Algunos compuestos de este tipo ya se prescriben, ejemplo de ello es la ipriflavona [32]; sin embargo, la mayoría de ellos siguen en estudios clínicos.

Aplicaciones Terapéuticas

Menopausia. La Terapia de Reemplazo Hormonal combina estrógenos y progestágenos sintéticos para compensar la disminución en la síntesis de estrógenos endógenos en la menopausia. Al inicio de la década de 1970, esta terapia fue muy popular, con un declive de su uso a mediados de esa década al incrementarse los casos de cáncer uterino. Resurgió su prescripción en los 80 y 90 debido a los aparentes beneficios en la prevención de la osteoporosis y la reducción del riesgo de

enfermedades arterio coronarias. Cerca del 10% de las mujeres posmenopáusicas tienen contraindicaciones para usar estrógenos, por presentar enfermedades del hígado, enfermedad tromboembólica o un historial de cáncer asociado a estrógenos [33]. Y por esta razón, han surgido terapias no farmacológicas que contemplan cambios en el estilo de vida, así como gran número de “terapias complementarias”, como la terapia herbal, de reciente aceptación en la comunidad científica. Por ejemplo, en Tailandia utilizan *Pueraria mirific* como rejuvenecedor, y su principal metabolito activo, el miroestrol, sirve como tratamiento en la menopausia y es tres veces más potente que dietilestilbestrol [34].

Osteoporosis. Las mujeres posmenopáusicas son las más afectadas, ya que la ausencia de estrógenos aumenta la sensibilidad ósea hacia el efecto de la hormona paratiroidea. Esto provoca a corto plazo un incremento en la resorción ósea e hipercalcemia, que puede desencadenar en osteoporosis [35]. La densidad ósea se puede recuperar con complementos de calcio, vitamina D y TRH, aunque con ésta última, se incrementa el riesgo de padecer cáncer endometrial o de seno [36]. El tratamiento alternativo pueden ser los fitoestrógenos. Muchos científicos han demostrado que los fitoestrógenos, especialmente las isoflavonas, están asociadas a una alta densidad mineral en los huesos de la espina lumbar y cadera en mujeres [37]. Ejemplo de ello son Biochanin A, que estimula la síntesis de colágeno [38]; la ipriflavona (un flavonoide sintético) [16, 32] y el cumestrol, que reducen la resorción de osteoclastos [39].

Enfermedades cardiovasculares y función antioxidante. La oxidación de lípidos en el organismo, es la principal causa de formación de ateromas, los cuales obstruyen la circulación sanguínea y generan un aumento en la presión sanguínea y formación de trombos; dicha oxidación se debe a la presencia de especies reactivas del oxígeno (ERO) y de radicales de óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$) [15, 40]. En general, la contribución de los fitoestrógenos en la disminución del riesgo vascular, depende

Cuadro 3. Receptores asociados a fitoestrógenos y fitoesteroides [30].

Compuesto	Fuente	Receptor asociado a efecto <i>in vivo</i>
Esteroides endógenos		
β - Estradiol	<i>Phaseolus vulgaris</i>	Agonista de receptor estrogénico (RE). RE β y RE α . Expresión gonadotrópica, ovulación.
Estriol	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Agonista de RE. Metabolito activo de estradiol.
Estrona	<i>Punica granatum</i>	Agonista de RE. Metabolito activo de estradiol.
Esteroides		
β - Sitosterol	Membranas de plantas	Disminuye la síntesis de cortisol, disminuye la inmunosupresión.
Fitoestrógenos		
Biochanina A	<i>Cicer arietum</i>	Antagonista de RE β , citocromo P-450 unido a aromataza (AROM), receptor tirosina cinasa del factor de crecimiento de fibroblastos (EGF-RTK), 17 β hidroxisteroide oxidoreductasa (17 β HSOR), cinasa unida a miosina cadmodulina dependiente (MLCK). Efecto hipolipemiante y estrogénico.
Cumestrol	<i>Medicago spp.</i>	Agonista RE β y RE α , AROM, 17 β HSOR. Efecto fitoestrogénico.
Daidzeína	<i>Trifolium repens</i>	Agonista RE β , Antagonista de topoisomerasa II (TOPII). Efecto antifúngico y estrogénico.
Genisteína	<i>Genista tinctora</i>	Antagonista de AROM, MLCK, EGF-RTK, proteína cinasa dependiente de AMPc (PKA), 17 β HSOR. Antagonistas de Lipasa, peroxidasa. Inhibe la proliferación de células de mama, antifúngica, estrogénica.
Enterodiol	Metabolito del secoisolariciresinol	AROM

de las modificaciones en el perfil lipídico, de su actividad antioxidante, la inhibición de la agregación plaquetaria y de sus efectos directos a nivel vascular [15]. Las isoflavonas, inhiben la formación de trombina en la placa aterosclerótica [41], disminuyen la producción de ácido araquidónico, que es indicador de un proceso inflamatorio, y de NO \cdot [34]. La genisteína reduce la adhesión celular en el proceso de formación de un ateroma [42] e incrementa la acción antilipídica de la insulina por activación de proteína quinasa A en adipocitos de ratas [43]. Mientras que la daidzeína incrementa los niveles de la enzima antioxidante catalasa en células de hepatoma humano [44]. Tal y como en el uso de otros suplementos, el uso de fórmulas antioxidantes, debe ser controlado. En ocasiones, las dosis de fórmulas antioxidantes que son recomendadas podrían resultar tóxicas. La dosis recomendada de productos manufacturados, es de 500 y 1000 mg al día; sin embargo, esta dosis es 10 a 20 veces mayor que la consumida en una dieta vegetariana normal [40].

Cáncer. Los fitoestrógenos parecen ser una buena alternativa para algunos tipos de cáncer. La mayoría de los estudios de disminución de riesgo de cáncer asociado a ingesta de fitoestrógenos, se han limitado a observación de casos clínicos y estudios epidemiológicos [29], como el que realizó Lee y cols. (1991), a través de un retroanálisis estadístico, observó que el consumo de productos de soya se relaciona a un menor riesgo de padecer cáncer de seno en las mujeres encuestadas en varios hospitales de Singapur [45]. Un estudio de regresión logística similar realizado en el Instituto Nacional de Cancerología y otros dos hospitales de la Ciudad de México, conjuntaron los datos de pacientes con diagnóstico de cáncer de seno y concluyen que el riesgo de dicho cáncer disminuye

con la ingesta de alimentos ricos en fitoestrógenos; como la cebolla, la lechuga y la espinaca, que contienen esencialmente flavonoides como la quercetina [46].

Los fitoestrógenos contribuyen a disminuir el riesgo de cáncer de seno como resultado de su actividad antiestrogénica al competir con el estradiol por los ER tipo II [47], además de disminuir la síntesis de esteroides en preadipocitos por inhibición de la aromataza, que es la enzima crucial en su síntesis [48]. Cabe destacar que no es el único mecanismo; por ejemplo, la genisteína es un potente inhibidor de tirosinas cinasas del receptor del factor de crecimiento epitelial (EGF) [49] y del factor de crecimiento epitelial derivado de plaquetas [50] e inhibe a las topoisomerasas I y II [2]. No sólo se han hecho pruebas en cáncer de seno, se sabe que la ingesta elevada de fitoestrógenos en hombres asiáticos está asociada a la baja incidencia casos clínicos de cáncer de próstata [18]. Además, se ha probado que las isoflavonas disminuyen el crecimiento en cultivos celulares provenientes de cáncer de endometrio [50] y de leucemia [31]; además, reducen el riesgo de cáncer de colon [54]. Biochanina A incrementa el nivel de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa, la catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión transferasa y glutatión reductasa, y por lo tanto, podría prevenir el riesgo de cáncer [51].

Los datos obtenidos de estudios en líneas celulares de fitoestrógenos en cáncer son preliminares todavía. La extrapolación a líneas celulares humanas y los estudios en animales tienen sus limitaciones. Para el estudio en humanos, se necesita establecer el papel de los fitoestrógenos como estrógenos agonistas y antagonistas, además de sus acciones en tirosin cinasas y en otros factores de inhibición del crecimiento en la población con cáncer [52].

Agradecimientos

Este trabajo se llevó a cabo en la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Gabriela Navarro Tovar agradece al CONACyT la beca de maestría (207156). También se agradece el financiamiento del Fondo Mixto de la UASLP (FMSP-2005-C01-07) y del PIFI 2010 para Cuerpos Académicos de la UASLP (CA30).

Referencias

- Leyva, E.; Navarro, G., *Universitarios Potosinos* **2005**, *12*, 32-37.
- Robbers, J. E., Speedie, M.K., Tyler, V.E., *Ed. Williams and Wilkins*, **1996**, 108-130.
- <http://www.jornada.unam.mx/1998/06/29/cien-panorama.html>
- Steiner, R.P., *Ed. American Chemical Society*, **1986**, 1-20.
- Bruneton, J., *Ed. Acribia*, **1991**, 1, 148-158.
- Göttingen, A. P.; Zimmermann, M.H., Vol.8, *Ed. Springer-Verlag*, **1980**, 23-52, 221-394.
- Buchanan, B. B.; Gruissem, W., Jones, R. L., *Ed. American Society of Plant Physiologists*, **2000**.
- Trease, G. E.; Evans, W.C., 12ª Edición, *Ed. Interamericana*, **1987**, 253-255.
- www.conabio.gob.mx/institución/conabio_español/doctos/huerta.html
- Wijesekera, R. O. B., *Ed. CSC Press*, **1991**.
- www.mundomedicina.com/los-fitofarmacos
- Kukliski, C., *Ed. Omega*, **2003**, 7-16.
- Bruneton, J., 2ª Edición, *Ed. Acribia*, **2001**, 227.
- D'Amelio, F.S., *Ed. CRC Press*, **1999**, 1-29.
- www.encolombia.com/meno6100-contenido.htm
- Murkies, A.L.; Wilcox, G.; Davis, S. R., *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* **1998**, *83*, 293-303.
- Kurzer, M.S.; Xu, X., *Annual Rev. Nutr.* **1997**, *17*, 353-381.
- Duncan, A. M.; Phipps, W. R.; Kurzer, S.M. *Best Prac. Res. Clin. Endocrinol. Metabol.*, **2003**, *17*, 253-271.
- Orososki, A.L.; Kennelly, E.J. *Phytother. Res.* **2003**, *17*, 845-869.
- Toebes, A. H. W.; de Boer, V.; Verkleij, J. A. C.; Lingeman, H.; Ernst, W.H.O. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 4660-4666.
- Reppert, A.; Yousef, G. G., Rogers, R. B., Lila, M. A. *J. Agric. Food Chem.*, **2008**, *56*, 7860-7865.
- Bin-Gui, W.; Rainer, E.; Chang-Yun, W.; Ru, A.E.; Wray, V.; Proksch, P. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 682-684.
- Chen, M.; Kingore, N.; Kuo-Hsiung, L.; Dao-Feng, C. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 1697-1701.
- Xue-Mei, G.; Jian-Xin, P.; Sheng-Xiong, H.; Liu-Meng, Y.; Huang, H.; Wei-Lie, X.; Yong-Tang, Z.; Han-Dong, S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 558-563.
- Maharik, N. A.; Botting, N. P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 637-1642.
- Mazur, W., *Baillieres Clin. Endocrinol. Metabol.* **1998**, *12*, 729-742.
- Hess, D., *Ed. Springer-Verlag*, **1974**, 102-109.
- Mann, J.; Davidson, R.S.; Hobbs, J.B.; Banthorpe, D.V.; Harborne, J. B. **1994**, 289-335.
- Mishra, S.I.; Dickerson, V.; Najm, W. *American J. Obstetrics Gynec.* **2003**, *188*, S66-S70.
- Polia, G. *Ed. Taylor y Francis*, **2003**, 452-485.
- Barnes, S. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1998**, *217*, 386-392.
- Gambacciani, M.; Ciaponi, M.; Piaggese, L.; Genazzani, A.R. *Maturitas* **1997**, *28*, 75-81.
- Jun, M.; Hong, J.; Jeong, W.S.; Ho, C.T. *Mol. Nutr. Food Res.* **2005**, *49*, 1154-1159.
- Kessel, B. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **217**, **1998**, 38-40.
- Eden, J., *Baillière's Clin. Endocrinol. Metabol.*, **1998**, *12*, 581-587.
- Casanueva, E.; Kaufer-Horwitz, M.; Pérez-Lizaur, A.B.; Arroyo, P., 2ª Edición, *Editorial Médica Panamericana*, **2001**, 123-124.
- Katzung, B. G., 6ª Edición, *Ed. El Manual Moderno* **1996**, 808-809.
- Kwiatkowska, E. *Prezegląd Menopauzalny* **2007**, *6*, 306-309.
- Lee, K.; Choi, E. M. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 1948-1953.
- Kanno, S.; Hirano, S.; Kayama, F. *Toxicology* **2004**, *203*, 211-220.
- Ebadi, M. *CRC Press* **2002**, 393-450.
- Wilcox, J.N.; Blumenthal, B.F. *J. Nutr.* **1995**, *125*, 631s-638s.
- Raines, E.W.; Ross, R. *J. Nutr.* **1995**, *125*, S624.
- Szkudelska, K.; Nogowsky, L.; Szkudelski, T. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2008**, *109*, 108-114.
- Kampkoetter, A.; Wiegand, C.; Timpel, C.; Roehrdanz, E.; Chovolou, Y.; Kahl, R.; Waetjen, W. *Bas. Clin. Pharm. & Toxicol.* **2008**, *102*, 437-442.
- Lee, H.P.; Gourley, L.; Duffy, S.W. *Lancet* **1991**, *337*, 1197-1200.
- Torres-Sánchez, L.; López-Carrillo, L.; López-Cervantes, M.; Rueda-Neria, C.; Wolf, M.S. *Nutr. Cancer* **2000**, *37*, 134-139.
- Wang, C.; Kurzer, M. S. *Nutr. Cancer* **1997**, *28*, 236-247.
- Wang, C.; Mäkelä, T.; Hase, T.; Adlercreutz, H.; Kurzer, M. S. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **1994**, *50*, 205-212.
- Akiyama, T.; Ishida, J.; Nakagawa, S.; Ogawara, H.; Watanabe, S.; Itoh, N.; Shibuya, M.; Fukami, Y. *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 5592-5595.
- Fotsis, T.; Pepper, M.S.; Montesano, R.; Aktas, E.; Breit, S.; Schweigerer, L.; Rasku, S.; Wähälä, K. Adlercreutz, H. *Baillière's Clin. Endocrinol. Metabol.* **1998**, *12*, 649-666.
- Unfer, V.; Casini, M.L.; Costabile, L.; Mignosa, M.; Gerli, S.; Di Renzo, G.C. *Fertility and Sterility* **2004**, *82*, 1.
- Knight, D. C.; Eden, J. A. *Obstetric Gynecol.* **1996**, *85*, 897-904.
- Mishra, P.; Kale, R. K.; Kar, A. *Mol. Cell. Biochem.* **2008**, *312*, 1-9.