

LOS FLAVONOIDES COMO COMPUESTOS BIOLOGICAMENTE ACTIVOS

Jorge Costa O. y Olga Lock de Ugaz*

INTRODUCCION

Los flavonoides son metabolitos secundarios ampliamente distribuidos entre los vegetales, que exhiben una amplia variedad de propiedades bioquímicas, fisiológicas, ecológicas y aplicaciones terapéuticas, pero sus efectos farmacológicos y potencial medicinal han sido poco estudiados en comparación con los alcaloides.

En la actualidad el panorama ha cambiado, y se comienza a ver con considerable interés a los flavonoides vegetales como componentes de la dieta humana y como agentes farmacológicos [1-5].

Entre las varias ventajas que presentan los flavonoides para su estudio farmacológico, se puede mencionar dos:

1) Están ampliamente distribuidos en el reino vegetal, en comparación con otros constituyentes naturales con importancia farmacológica como los alcaloides, de modo que una investigación para encontrar nuevas sustancias (ej: agentes antivirales) es más factible.

* Pontificia Universidad Católica del Perú, Departamento de Ciencias, Sección Química.

2) Tienen un esqueleto estructural uniforme, por lo tanto, la relación actividad-estructura se puede establecer fácilmente [6].

Se debe destacar que los flavonoides son consumidos en cantidades medibles por los seres humanos, siendo el estimado alimenticio en USA de 1 g/día [7,8].

Los flavonoides son parte de la dieta humana a través de distintas fuentes; como ejemplo podemos mencionar, que en el perejil se encuentran algunas flavonas y flavonoles en una concentración aproximada de 50 mg/100 g, en los granos de cebada se encuentran polímeros de flavanos en una concentración aproximada de 20 mg/100 g, en los vinos blancos se tiene 50 a 75 mg/L de flavonoides, así también en la cerveza se encuentra aproximadamente 22 mg/L de catequina. Además se debe mencionar que varias flavonas, flavonoles y flavanonas se encuentran en los frutos cítricos y en algunos vegetales como la lechuga; también se encuentran flavanos en el té y la cocoa; antocianinas, catequinas y biflavanos en algunos cereales, la papa, las nueces, entre otros[8].

A continuación se revisará en forma muy general las actividades más importantes, destacando básicamente la relación de sus actividades con la uniformidad de su esqueleto estructural.

ALGUNAS ACTIVIDADES BIOLÓGICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LOS FLAVONOIDES

Entre las diversas actividades que presentan los flavonoides, las que están adquiriendo más importancia son la citotóxica, quimiopreventiva, mutagénica y antimutagénica.

Entre las otras actividades, una de las más conocidas es la estrogénica y se presenta solamente en los isoflavonoides estructuralmente relacionados con las hormonas estrógenas.

Los flavonoides también están relacionados con la ecología cumpliendo diversos roles, entre los más destacados podemos mencionar que son atrayentes de la polinización, estimulantes de la oviposición y también actúan como defensa contra los microorganismos e insectos [5,9].

El presente artículo sólo versará en forma general de las cuatro primeras actividades nombradas, así como también se mencionarán algunas aplicaciones terapéuticas.

FLAVONOIDES CITOTOXICOS

Aunque la quimioterapia del cáncer ha realizado importantes avances, pocas mejoras se han logrado sobre los tumores sólidos del ser humano, tales como el cáncer al pulmón, colon, senos, ovario, próstata, páncreas y cerebro.

Esta situación sugiere que nuevas direcciones deben ser tomadas en la búsqueda de nuevas drogas para estas enfermedades. En respuesta a esta necesidad, los estudios para descubrir nuevos agentes específicos han sido iniciados realizando bioensayos de los compuestos aislados de plantas superiores. Como los flavonoides están ampliamente distribuidos en las plantas, es que han adquirido principal atención en estos estudios [10].

Se han empleado distintos tipos de células cancerosas para el análisis de la actividad citotóxica de los flavonoides, entre las cuales podemos mencionar las siguientes [11-14]:

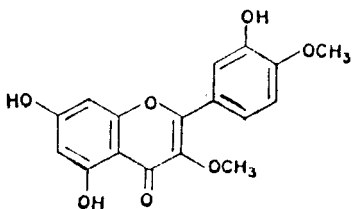
BC-1 y MCF-7: carcinoma a los senos.
Co-12: carcinoma al colon.
HT-29: adenocarcinoma del colon.
Me-12, SKMEL-5 y MLM: melanoma.
Lu-1 y A-549: carcinoma al pulmón del ser humano.
HeLaS³: carcinoma al útero.
Tmolts: leucemia del ser humano.
P-388 y L1210: leucemia de los múridos.
KB: carcinoma de la nasofaringe del ser humano.

Varios reportes han señalado la actividad anticancerosa de los flavonoides metilados (flavonas, isoflavonas, flavanonas, flavonoles y flavanos) [11-16].

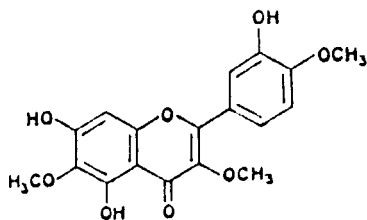
Los flavonoides a los que se les ha encontrado mayor actividad citotóxica, en las diversas investigaciones realizadas, son los del tipo flavona y flavonol; así podemos mencionar como ejemplo a la 3,4'-dimetoxi-3',5,7-trihidroxi-flavona y a la centaureidina (3,6,4'-trimetoxi-5,7,3'-trihidroxi-flavona), aisladas del extracto alcohólico de las hojas y ramas de la *Baccharis sarothroides*, las que mostraron actividad citotóxica significativa contra células KB con un ED₅₀ de 2,4 µg/mL y 2,5 µg/mL, respectivamente [16].

Se ha reportado también la oxyyanina A (3,7,4'-trimetoxi-5,2',5'-trihidroxi-flavona), extraída del extracto metanólico de la *Chrysosplenium*

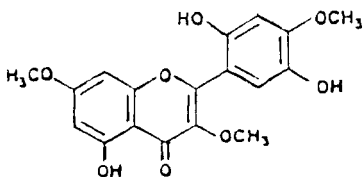
grayanum, con una actividad citotóxica analizada *in vitro* contra células del tipo KB con un ED₅₀ de 1,99 µg/mL [11].



3,4'-dimetoxi-3',5,7-trihidroxi flavona

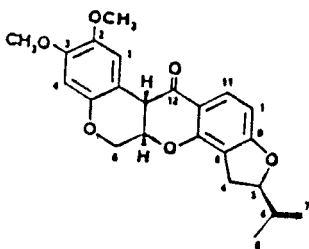


Centaureidina



Oxyyanina A

La rotenona, compuesto muy conocido aislado principalmente de la *Derris elliptica*, que es ampliamente utilizado como insecticida agrícola y hortícola y como piscicida, también ha sido evaluada como un potente agente citotóxico contra distintos tipos de células cultivadas *in vitro*, tales como la BC-1, Lu-1, KB y P-388 con un ED₅₀ de 0,039 µg/mL, 0,044 µg/mL, 0,067 µg/mL y 0,005 µg/mL, respectivamente [17].



Rotenona

También se han realizado análisis citotóxicos a algunos flavanos y biflavanos, extraídos de las raíces de la *Muntingia calabura*, y tres flavanolignanos aislados de las semillas de la *Hydnocarpus wightiana* [12,13].

M. Cushman y D. Nagarathan evaluaron la actividad citotóxica en distintos tipos de células, en un conjunto de 55 flavonas con una amplia variedad de substituyentes como -COOMe, -COOH, -NO₂, -NH₂, -OSi(Me)₂-t-Bu, -OH y -OMe, encontrándose por ejemplo que el compuesto 7,8-dihidroxi-3',4',5'-trimetoxiflavona mostró actividad citotóxica significativa en las células MCF-7 y HT-29 (ED₅₀ = 1,11 y 3,66 µg/mL, respectivamente) [14].

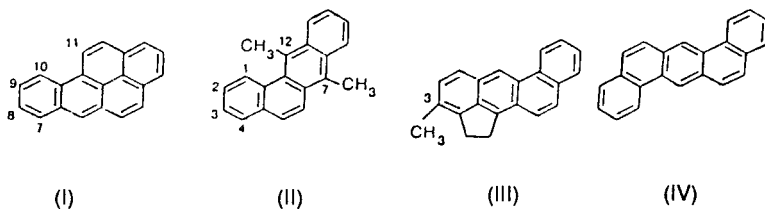
De los diversos trabajos realizados se puede concluir lo siguiente [10-16]:

- La citotoxicidad de los flavonoides es debida principalmente a los grupos hidroxilo y metoxilo y no al grupo carbonilo en la posición C-4.
- Las flavonas más activas poseen substitución 7,8-dihidroxi-
- Algunas flavonas con substituyentes -NO₂, -NH₂, -OSi(Me)₂-t-Bu en C-4' son activas.

FLAVONOIDES QUIMIOPREVENTIVOS

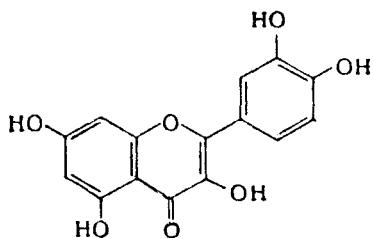
Se sabe que los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) con 4 ó 5 anillos son los que causan cáncer, en cambio los que son mucho más grandes no son carcinógenos [18].

Los HAPs más conocidos que causan cáncer son el (I) benzo[a]pireno (BaP), el (II) 7,12-dimetilbenzo[a]antraceno (DMBA), el (III) 3-metilcolantreno y el (IV) dibenzo[a,h]antraceno [18].

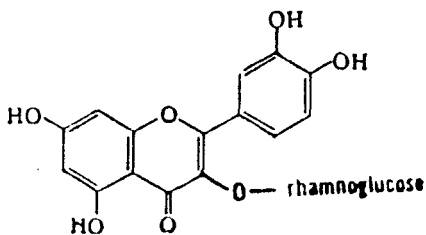


Se ha encontrado que varios flavonoides presentan actividad alterando el proceso carcinógeno de los HAPs, pudiendo dividirlos en flavonoides naturales y flavonoides sintéticos [10,18].

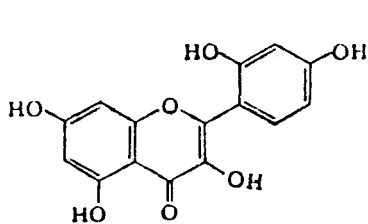
- a) Flavonoides naturales: quercetina, rutina, morina, miricetina, biocanina A, genisteína, apigenina y crisina.
- b) Flavonoides sintéticos: 7,8-benzoflavona y la 5,6-benzoflavona.



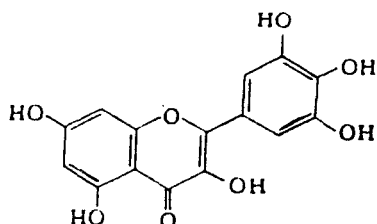
Quercetina



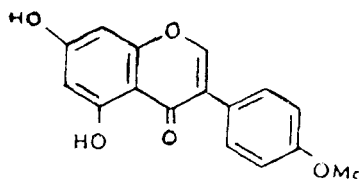
Rutina



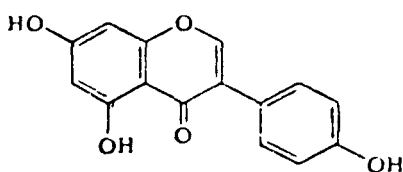
Morina



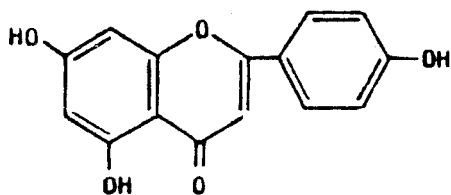
Miricetina



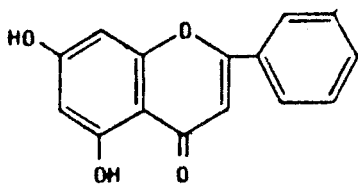
Biocanina A



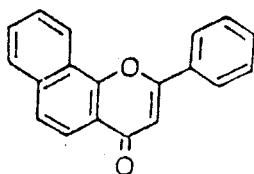
Genisteína



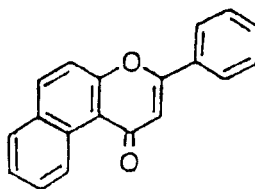
Apigenina



Crisina



7,8-benzoflavona



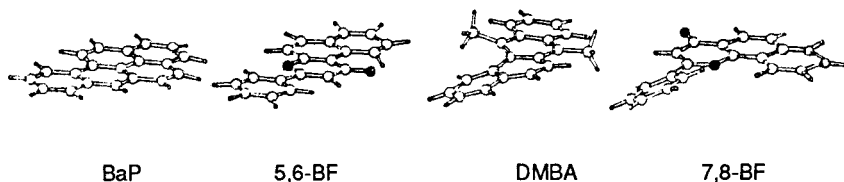
5,6-benzoflavona

Se han postulado algunos mecanismos posibles de acción que siguen los flavonoides con propiedades quimiopreventivas [10,18]:

- a) Pueden inhibir la acción de la enzima citocromo P-450, evitando de esta manera la formación del epóxido del HAP.
- b) Es posible que exista una interacción de los flavonoides con el metabolito del HAP o con el DNA.

Estos mecanismos posibles de acción se basan en los siguientes aspectos [10,18]:

- a) Se puede observar que existe una semejanza estructural entre los flavonoides 5,6-benzoflavona y 7,8-benzoflavona con el BaP y el DMBA, respectivamente, lo cual permitiría interactuar con el DNA.
- b) Los flavonoides naturales como la quercetina pueden formar aductos con los HAPs bloqueándolos, o pueden formar enlaces puentes de hidrógeno con las bases del DNA.



Es importante destacar que en base a estas observaciones y de experimentos clínicos de inhibición del metabolismo del BaP, se encontró que la presencia de grupos hidroxilo en las posiciones C-5 y C-7 es requerida para tener una alta actividad de inhibición, y que una sustitución en la posición C-4' por un grupo hidroxilo o metoxilo no es relevante, sin embargo los roles de las otras porciones de la molécula que influyen en esta actividad aún no ha sido establecida [10].

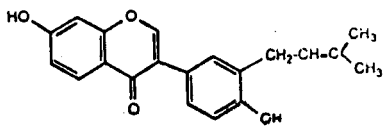
LA MUTAGENICIDAD Y LOS FLAVONOIDES

En los últimos años ha ido creciendo el interés de compuestos con propiedades anticarcinógenas aislados de los vegetales, particularmente de plantas superiores y comestibles, encontrándose que muchas de ellas contienen una variedad de metabolitos secundarios con una ordenación estructuralmente diversa con propiedades mutagénicas y antimutagénicas. El estudio de tales sustancias puede llevar a entender aspectos interesantes de los procesos de la mutagénesis y antimutagénesis. De este modo es posible que algunos antimutágenos vegetales podrían tener uso terapéutico, tales como profilaxis en las personas que laboran en trabajos de petroquímica [19].

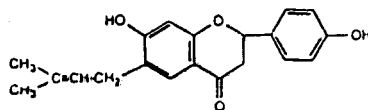
Se ha detectado que varios flavonoides naturales de plantas superiores y comestibles tienen propiedades mutagénicas y antimutagénicas, encontrándose que algunos de estos compuestos presentan actividad contra mutágenos como el benzo[a]pireno (BaP), el 2-aminoacetilfluoreno (AAF), el 2-nitrofluoreno (2NF), el etilmetanosulfonato (EMS) y el 2-aminoantraceno (2AN) [19,20].

Como ejemplo se puede mencionar que los flavonoides neobavaisoflavona, la bavaquina, la ramnetina y la biocanina A, presentan un porcentaje de inhibición de la mutagenicidad del 2AN en una dosis de 600 µg/mL de 97%, 62%, 78% y 57%, respectivamente [20,21].

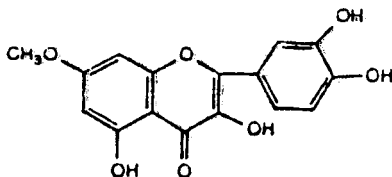
También se ha detectado que las homoisoflavonas intricatina e intricatinol presentan actividad antimutagénica contra el 2AN a 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en un porcentaje de inhibición de 62% y 87%, respectivamente [20].



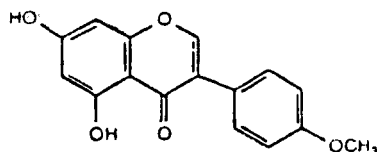
Neobavaisoflavona



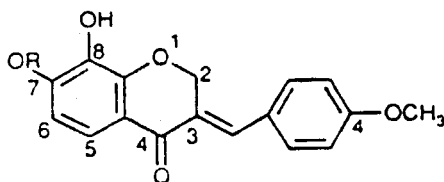
Bavaquina



Ramnetina



Biocanina A



R = Me intricatina

R = H intricatinol

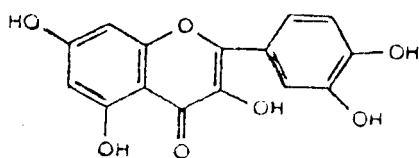
Se ha encontrado que la presencia de grupos dimetilalilo (prenilos) parece conducir a una fuerte actividad inhibitoria, pero es necesario destacar que las razones no están muy claras hasta el momento, debido a que el mecanismo de la actividad de inhibición del proceso de la mutagénesis de los flavonoides es complejo y requerirá más estudios mecanísticos [19,20].

Como se mencionó anteriormente, no sólo los flavonoides son antimutágenos, sino que hay algunos que son mutágenos, tales como la quercetina, el kaempferol, la norwogonina y la sexangularretina, que basados en los estudios en la *Salmonella typhimurium*, forman dos distintas clases de flavonas mutágenas [22].

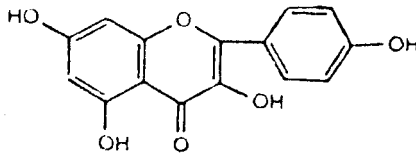
Los flavonoles (3-hidroxi flavonas) sin sustitución en la posición C-8, como la quercetina y el kaempferol, generalmente muestran actividad significativa en las cepas TA98 y TA100, pero siempre con mayor actividad en TA98 [22].

Las flavonas con estructuras relacionadas a la norwogonina (5,7,8-trihidroxi flavona) y a la sexangularretina (3,5,7,4'-tetrahidroxi-8-metoxiflavona) son mutágenos en las cepas TA100, pero tienen poca actividad en TA98. La actividad parece estar relacionada en la sustitución de grupos metoxilos o hidroxilos en la posición C-8 [22].

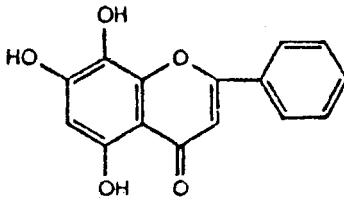
Como los procesos de la carcinogénesis química es causada por un iniciador, que induce a daños genéticos irreversibles en el DNA, y la mayoría de los iniciadores son mutágenos, se pensó que los flavonoides tales como la quercetina y el kaempferol, que muestran actividad mutagénica en procarionotas y eucariotas, son supuestos iniciadores del proceso de la carcinogénesis. Sin embargo, la quercetina fue reportada como no carcinógeno en ratas, ratones y hamsters. Una posible explicación de la no carcinogenicidad, es que los flavonoides inhiben las actividades de los provocadores de tumores. Se realizaron experimentos para analizar esta posibilidad, encontrándose que la quercetina inhibe el desarrollo de tumores de la piel de ratones por los compuestos teleocidina y 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA) [23].



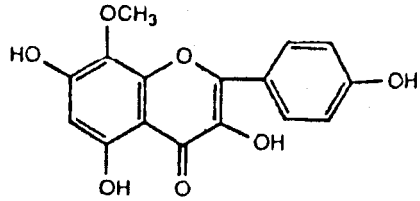
Quercetina



Kaempferol



Norwogonina



Sexangularetina

APLICACIONES TERAPEUTICAS DE LOS FLAVONOIDES

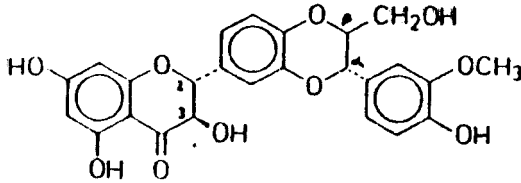
El uso de los flavonoides en el tratamiento de las enfermedades ha estado basado en gran medida en el empirismo, dado que esta práctica es mucho más antigua que la ciencia de la química de estos compuestos, y ello se ha debido a que el conocimiento de la bioquímica de los flavonoides no era suficiente para las aplicaciones médicas [4].

Los efectos farmacológicos han llegado a ser conocidos con el descubrimiento de nuevos flavonoides de origen vegetal, y a través de la variación de la estructura química de las flavonas y derivados relacionados [24].

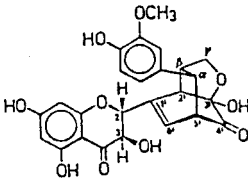
Numerosas investigaciones sugieren claramente que bajo ciertas condiciones experimentales particulares, varios flavonoides dependiendo de su estructura, poseen distintas propiedades terapéuticas como las que mencionamos a continuación [3,4,24-35]:

- a) Actividad contra la fragilidad capilar (bioflavonoides del género *Citrus*, rutina y derivados).
- b) Acción antiinflamatoria (taxifolina y bavaquinina).
- c) Acción antialérgica (algunas flavonas como la baicaleina y sales derivadas de las cromonas).
- d) Antihepatotóxico (la silimarina del *Silybum marianum*).
- e) Antiesclerótica y antiedematosa (rutina).
- f) Dilatadora de la coronaria (proantocianidinas de *Crataegus*, *Arnica* y *Gingko*).
- g) Espasmolítica (glicósidos de apigenina).
- h) Contra la arterioesclerosis (glicósidos de biocanina A).
- i) Contra la diabetes mellitus (quercetina).

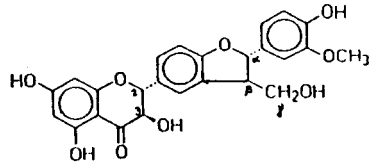
- j) Expectorante (eriodictiol).
- k) Contra la úlcera al estómago y el duodeno (quercetina, 3-O-metil-(+)-catequina, (+) cianidanol-3 y naringenina).
- l) Antiviral (derivados de las 3-metoxiflavonas como la ternatina).
- m) Antimicrobiana (derivados de catequina).
- n) Acción diurética (drogas con C-glicosil-flavonoides).



Silibina

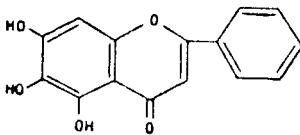


Silidianina

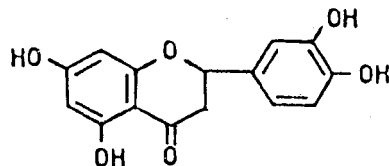


Silicristina

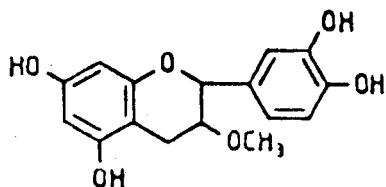
La silimarina, constituyente del *Sylibum marianum*, es una mezcla que consiste mayormente de silibina, silidianina y silicristina.



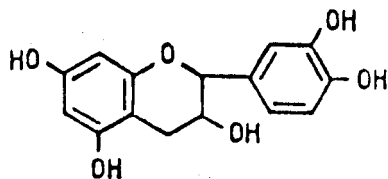
Baicaleina



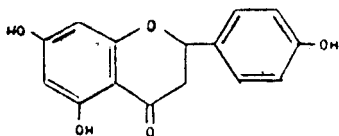
Eriodictiol



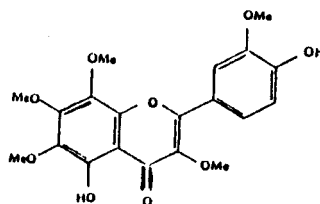
3-O-metil-(+)-catequina



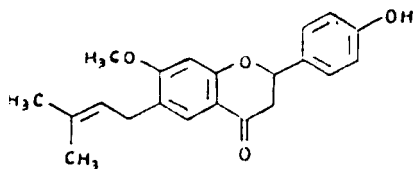
(+)-cianidanol-3



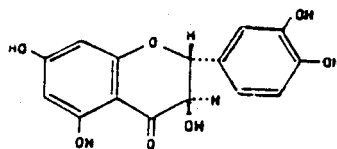
Naringenina



Ternatina



Bavaquinina



Taxifolina

Muchas de estas propiedades han originado que se empiece a utilizar a los flavonoides en las drogas con interés terapéutico. Así podemos mencionar a la rutina y silimarina que desde hace bastante tiempo se les encuentra en el comercio [26].

Debido a esto, cada día cobra más interés el estudio farmacodinámico de los flavonoides, llegándose a encontrar que estos compuestos son metabolizados por células animales (especialmente las del hígado), y que no se acumulan residuos flavonoides en el cuerpo, pues son eliminados por vía urinaria [4].

Otro aspecto importante es la baja toxicidad de los flavonoides en los animales. En las ratas la LD₅₀ es de 2 a 10 g por animal para la mayoría de los flavonoides. Como precaución se ha recomendado para los seres humanos una dosis menor de 1 g diario por adulto. Como ejemplo podemos mencionar que la rutina (con un LD₅₀ de 950 mg/Kg) se administra en forma de comprimidos que contienen 20, 30, 50, 60 y 100 miligramos de rutina. La dosis media es de 20 miligramos [4,34].

BIBLIOGRAFIA

1. Cody, V.; Middleton, E. y Harborne, J. B. (eds.) (1986) **Plant Flavonoids in Biology and Medicine, Progress in Clinical and Biological Research**, Volume 213, Alan R. Liss, INC, New York.
2. Harborne, J.B. y Mabry, T. J. (eds.) (1982) **The Flavonoids, Advances and Research**, Chapman and Hall, London.
3. Gross, E. (1985) **Introducción al Estudio de los Productos Naturales**, Monografía Nº 30, Serie Química OEA, Washington D. C., p. 69-76.
4. Havsteen, B. (1983) Flavonoids, a class of natural products of high pharmaceutical potency. *Biochem. Pharm.* **32**, 1141-8.
5. Luckner, M. (1990) **Secondary Metabolism in Microorganism of Plants and Animals**, Springer-Verlag, New York, p. 406-15.
6. Harborne, J. B. (1986) En: Ref. 1, p. 15-24.
7. Abdel-Rahim Ibrahim and Yusuf J. Abul-Hajj (1990) Microbiological transformation of (±)-flavanone and (±)-isoflavanone. *J. Nat. Prod.* **53**, 644-56.
8. Pierpoint, W. S. (1986) En: Ref. 1, p. 125-40.
9. Harborne, J. B. (1989) Recent advances in chemical ecology. *Nat. Prod. Rep.* **6**, 85-107.
10. Cassady, J. M. (1990) Natural products as a source of potential cancer chemotherapeutic and chemopreventive agents. *J. Nat. Prod.* **53**, 23-41.
11. Arisawa, M. (1991) Isolation and cytotoxicity of two new flavonoids from *Chrysosplenium grayanum* and related flavonols. *J. Nat. Prod.* **54**, 898-901.
12. Kaneda, N. et al (1991) Plant anticancer agents, XLVIII. New cytotoxic flavonoids from *Muntingia calabura* roots. *J. Nat. Prod.* **54**, 196-206.
13. Sharma, D. K. y Hall, I. (1991) Hypolipidemic antiinflammatory, and antineoplastic activity and cytotoxicity of flavanolignans isolated from *Hydnocarpus wightiana* seeds. *J. Nat. Prod.* **54**, 1296-302.

14. Cushman, M. y Narathnam, D. (1991) Cytotoxicities of some flavonoid analogues. *J. Nat. Prod.* **54**, 1656-60.
15. Raffauf, R. F.; Menachery, M. D. y Le Quesne, P. W. (1981) Antitumor Plants. 11. Diterpenoid and flavanoid constituents of *Bromelia pinguin* L.. *J. Org. Chem.* **46**, 1266-70.
16. Morris Kupchan, S. y Bauerschmidt, E. (1971) Citotoxic flavonols from *Baccharis sarothroides*. *Phytochem.* **10**, 664-66.
17. Gábor Blasko; et al (1989) ¹³C-NMR spectral assignment and evaluation of the cytotoxic potential of rotenone. *J. Nat. Prod.* **52**, 1363-66.
18. Glusker, J. P. y Rossi, M. (1986) En: Ref. 1, p. 395-410.
19. Wall, M. E.; et al (1988) Plant antimutagenic agents, 1. General bioassay and isolation procedures. *J. Nat. Prod.* **51**, 866-73.
20. Wall, M. E.; et al (1989) Plant antimutagens, 6. Intracatin and Intracatinol from *Hoffmanosseggia intricata*. *J. Nat. Prod.* **52**, 774-78.
21. Wall, M. E.; et al (1988) Plant antimutagens, 2. Flavonoids. *J. Nat. Prod.* **51**, 1084-91.
22. Mac Gregor, J. T. (1986) En: Ref. 1, p. 411-24.
23. Fujiki, H.; et al (1986) En: Ref. 1, p. 429-40.
24. Gábor, M. (1986) En: Ref. 1, p. 471-80.
25. Farnsworth, N. R. (1966) Biological and phytochemical screening of plants. *J. Pharm. Sci.* **55**, 225-76.
26. Bruneton, J. (1991) **Elementos de Fitoquímica y Farmacognosia**. Editorial Acribia S.A., Zaragoza p. 157-87.
27. Farkas, L.; et al (eds.) (1986) **Flavonoids and Bioflavonoids**, Elsevier, Amsterdam, p. 381-88.
28. Kasai, S.; et al (1992) Antimicrobial catechin derivatives of *Agrimonia pilosa*. *Phytochem.* **31**, 787-9.
29. Wagner, H. (1986) En: Ref. 3, p. 545-58.
30. Ref. 26, p. 139-54.
31. Ref. 26, p. 321-4.
32. Simões, C. M. O.; et al (1990) Antiviral activity of ternatin and methylternatin, 3-methoxyflavones from species of Rutaceae. *J. Nat. Prod.* **53**, 989-92.
33. Duke, J. A. (1988) **Handbook of Medicinal Herbs**, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, p. 571-8.
34. Rahway, N. J. (1989) **The Merck Index**, Merck & Co. Inc., U. S. A.
35. Ref. 26, p. 303-19.