

# **LIGNANOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS**



**DIANY VANESSA REYES ORTIZ**

**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA  
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE QUÍMICA**

**MONTERÍA**

**2020**

**LIGNANOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS**

**Informe final de trabajo de monografía como requisito para obtener el título de  
Químico**

**DIANY VANESSA REYES ORTIZ**

**DIRECTOR**

**M.Sc. ALBERTO ANGULO ORTIZ**

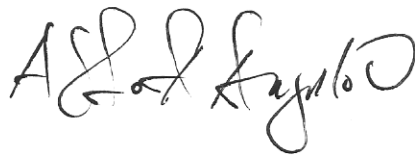
**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA  
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS  
PROGRAMA DE QUÍMICA**

**MONTERÍA – COLOMBIA**

**2020**

## **Nota de Aceptación**

El informe de trabajo de grado en modalidad de monografía titulado “LIGNANOS BIOLÓGICAMENTE ACTIVOS” realizado por la estudiante DIANY VANESSA REYES ORTIZ, cumple con los requisitos exigidos por la facultad de ciencias básicas para optar al título de químico y ha sido aprobado.



---

**Director del trabajo de grado.**  
**M.Sc. ALBERTO ANGULO ORTÍZ**

---

**Jurado.**  
**Ph.D. JENNIFER JUDITH LAFONT MENDOZA**

---

**Jurado.**  
**Ph.D. GILMAR GABRIEL SANTAFÉ PATIÑO**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por ser mi mayor guía en cada etapa de mi vida y en especial mi etapa universitaria.

Por darme fortaleza, resiliencia, sabiduría y entendimiento para poder llevar a término mi carrera profesional, una vez más demuestra que su amor y bondad hacia mí no tienen fin.

A mis padres; Rocio Ortiz Padilla y Felix Baloy Reyes Cuello y mis hermanas; Kelly Reyes y Tania Reyes por su apoyo incondicional, por enseñarme a perseverar y a tener constancia, por cada palabra de aliento. Pero muy especialmente por su amor, su trabajo y sacrificio para poder brindarme lo mejor.

A mi director Alberto Angulo Ortiz por su permanente dirección, paciencia y entrega los cuales me permitieron alcanzar los objetivos de esta trabajo, gracias por compartir su conocimiento conmigo y guiarme en este proceso.

A los docentes y todo el personal de la Facultad de ciencias básica de la Universidad de Córdoba por su enseñanza, por su esfuerzo y su dedicación. Por dar lo mejor para crear personas con un gran potencial ético y académico, fueron grandes facilitadores en la construcción del conocimiento que hoy poseo.

A mis amigos y compañeros de la Universidad de Córdoba que siempre me apoyaron en mi formación académica, especialmente a Hernando Guerrero, Lucas Humanéz y Kelly Alarcón por ser mi permanente compañía en todos estos años.

## CONTENIDO

1. RESUMEN .....	8
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
3. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA .....	10
4. OBJETIVOS.....	11
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	11
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	11
5. METODOLOGÍA .....	12
6. CAPITULO I: GENERALIDADES DE LOS LIGNANOS .....	12
6.1 INTRODUCCIÓN DEL TERMINO LIGNANOS .....	12
6.2 BIOSINTESIS DE LOS LIGNANOS .....	13
6.3 TIPOS ESQUELÉTICOS ELEMENTALES DE LOS LIGNANOS .....	17
6.4 DISTRIBUCIÓN DE LIGNANOS EN LAS PLANTAS.....	19
6.5 PRINCIPALES FUENTES DE LIGNANOS .....	22
6.6 CONTENIDO DE LIGNANOS EN LINAZA COMPARADO CON OTROS ALIMENTOS.....	23
6.7 FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS LIGNANOS EN PLANTAS Y HUMANOS .....	23
6.7.1 FUNCIONES FISIOLÓGICAS EN DEFENSA DE LA PLANTA.....	23
6.7.2 FUNCIONES DE LOS LIGNANOS PARA OFRECER BENEFICIOS EN LA SALUD HUMANA.....	24
6.8 LIGNANOS CON MAYOR ACTIVIDAD BIOLÓGICA EXHIBIDA .....	25
7. CAPITULO II: ESTRUCTURA, ORIGEN Y BI ACTIVIDAD DE ALGUNOS LIGNANOS.....	28
7.1 ACTIVIDAD ANTIBACTERIAL .....	28
7.2 ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA.....	30
7.3 ACTIVIDAD ANTIVIRAL .....	32
7.4 ACTIVIDAD ESTROGÉNICA Y ANTIESTROGÉNICA.....	36
7.5 ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE.....	42
7.6 ACTIVIDAD CITOTÓXICA .....	46
7.7 ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA .....	59
7.8 ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA .....	60
7.9 ACTIVIDAD HEPAPROTECTORA.....	64

8. CONCLUSIONES .....	66
9. BIBLIOGRAFIA.....	68

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estructura química básica de lignanos. ....	12
<b>Figura 2.</b> Estructura química de algunos tipos de enlaces de neolignanos. ....	13
<b>Figura 3.</b> Biosíntesis de fenilpropanoides a partir de la L-fenilalanina.). ....	14
<b>Figura 4.</b> Biosíntesis de (+)- pinoresinol. ....	15
<b>Figura 5.</b> Ruta biosintética simplificada de algunos lignanos.. ....	17
<b>Figura 6.</b> Lignanos simples ....	18
<b>Figura 7.</b> Ciclolignanos ....	19
<b>Figura 8.</b> Espectro funcional de los lignanos en plantas y animales.. ....	25
<b>Figura 9.</b> Estructura química de la podofilotoxina y sus derivados sintéticos.....	27
<b>Figura 10.</b> Estructura química de la arctigenina y su conjugado . ....	28
<b>Figura 11.</b> Estructuras de lignanos antibacterianos.....	30
<b>Figura 12.</b> Estructura de lignanos antifúngicos ....	31
<b>Figura 13.</b> Estructura de lignanos antivirales ....	36
<b>Figura 14.</b> Enterolignanos: Enterodiol 1, Enterolactona 2 y 17 $\beta$ estradiol 3.....	37
<b>Figura 15.</b> Biotransformación de Lignanos vegetales a Enterolignanos (Enterodiol y Enterolactona).....	40
<b>Figura 16.</b> Precursores de enterolignanos.....	41
<b>Figura 17.</b> Lignanos antioxidantes de las semillas de sésamo.....	43
<b>Figura 18.</b> Estructura de lignanos activos antioxidantes.. ....	45
<b>Figura 19.</b> Estructura de algunos lignanos antioxidantes conocidos.....	46
<b>Figura 20.</b> Estructura de algunos ariltetrahidronaftalenos con actividad citotóxica. ....	48
<b>Figura 21.</b> Estructura del ácido norhidroguayaretico, un lignano dibencilbutano activo contra el cancer. ....	49
<b>Figura 22.</b> Lignanos derivados de butirolactona activos contra el cancer.....	49
<b>Figura 23.</b> Lignanos ariltetrahidronaftalenos activos contra el cancer.....	51
<b>Figura 24.</b> Cleistantoxina, un lignano arildihidronaftaleno activo contra el cancer. ....	52
<b>Figura 25.</b> Lignanos furofuranos activos contra el cancer.....	53
<b>Figura 26.</b> Magnone A, un lignano epoxilignano activo contra el cancer.....	55
<b>Figura 27.</b> Estructura de verrucosina, un epoxilignano activo contra el cancer ....	57
<b>Figura 28.</b> Estructura de ejemplos seleccionados de dibencilciclooctenos activos contra el cancer	58
<b>Figura 29.</b> Estructura de ejemplos seleccionados de lignanos antiinflamatorios.....	59
<b>Figura 30.</b> Estructura de lignanos furofuranos activos antiparasitarios. ....	61
<b>Figura 31.</b> Lignanos dibencilbutano y tetrahidronaftalenos activos antiparasitarios. ....	63
<b>Figura 32.</b> Lignanos dibencilbutano antiparasitarios ....	63
<b>Figura 33.</b> Lignanos dibencilciclooctenos con actividad hepaprotectora.....	65

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Distribución de lignanos en el reino vegetal. ....	19
<b>Tabla 2.</b> Lignanos presentes en las semillas de linaza y sésamo. ....	23
<b>Tabla 3.</b> Lignanos probados para actividad antiviral. ....	34
<b>Tabla 4.</b> Estructura y presencia de Lignanos dietéticos.....	56
<b>Tabla 5.</b> Valores de IC50 para las actividades citotóxicas de epoxilignanos dietéticos.....	56

## 1. RESUMEN

Desde tiempos antiguos las plantas han sido utilizadas de manera continua para tratar o prevenir diversas enfermedades y padecimientos, esto debido a la cultura tradicional y creencias populares. Lo cual ha dado pie a múltiples investigaciones en base a la extracción de fitoquímicos bioactivos.

Entre los constituyentes químicos de las plantas con actividades biológicas útiles se incluyen los lignanos, que son una familia estructuralmente diversa de metabolitos secundarios de las plantas, pertenecientes al grupo de compuestos difenólicos. Se han identificados varios cientos de lignanos por lo cual han sido diversos los estudios que involucran diferentes géneros y plantas. Siendo hoy en día las semillas de linaza y sésamo las fuentes más rica conocida de estos compuestos, a los cuales se les reconoce un gran potencial como líderes estructurales explotables, ya que han mostrado tener muchas propiedades beneficiosas para la salud humana.

Con la realización de este trabajo se busca dar a conocer el perfil de composición de los lignanos en diferentes plantas y sus actividades biológicas, lo cual proyectaría aún más estos metabolitos como candidatos prometedores para tratar o prevenir diversas enfermedades.



## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En la actualidad existen diversas enfermedades que están causando un impacto potencialmente negativo sobre la salud y que además están siendo responsables de muchas muertes en el mundo. Como el cáncer, de acuerdo con el informe Globocan, 18 millones de casos nuevos de cancer ocurrieron en el 2018. Entre los cuales Colombia presentó 101.893 nuevos casos y se registraron 46.057 muertes relacionadas con esta enfermedad, situando estos datos a Colombia como un país con una incidencia intermedia de cáncer a nivel mundial (Valencia-Cuéllar, Marulanda-Sánchez, Arango, & Calvache, 2020)

Así mismo, el estrés oxidativo es una de las principales causas de la patogénesis asociada con diversas enfermedades neurodegenerativas, incluida la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y el accidente cerebrovascular (Xu Y. X., y otros, 2017)

En consecuencia, es necesario desarrollar nuevos agentes terapéuticos que permitan prevenir, regular y tratar estas y otras enfermedades. En esta búsqueda continua los investigadores siempre han focalizado los productos naturales como la fuente más representativa de compuestos interesantes desde el punto de vista fármaco-biológico. Ya que las planta tienen la capacidad de generar sustancias químicas como mecanismos de defensa y a menudo estos proporcionan beneficios para la salud en los seres humano. En este contexto los lignanos, que son metabolitos secundarios de las plantas, centran una gran atención debido a sus bioactividades útiles, como anticancerígenos, antioxidantes, estrogénicas, antiestrogénicas, antivirales, antifúngicas, antiparasitarias, entre otras.

### **3. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA**

Últimamente se puede evidenciar un aumento progresivo en el interés de compañías farmacéuticas y los químicos medicinales en el campo de los productos naturales. De hecho, el progreso sustancial de la bioactividad de los extractos de plantas en combinación con el desarrollo de nuevas técnicas de extracción y aislamiento más selectivas ha proporcionado los peldaños hacia la identificación de novedosos productos naturales con interesantes propiedades biológicas y en consecuencia, muchos metabolitos secundarios han sido purificados e identificados, dentro de los cuales los lignanos despertaron mucho interés en la comunidad científica y desde entonces se han publicado una gran cantidad de artículos exhibiendo estos metabolitos que poseen muchas propiedades interesantes.

Este trabajo se lleva a cabo con la finalidad de hacer una compilación de muchos de los lignanos recientemente aislados que posean bioactividades útiles ya que a un ritmo constante el conocimiento de su variedad, así como su rango de presencia en el reino vegetal y sus bioactividades se expanden continuamente. Por lo tanto, es necesario resaltar y documentar de manera organizada la plétora de actividades biológicas que se han descubierto a estos metabolitos secundarios en los últimos años, lo cual los proyectará aún más como líderes explotables en el campo de la química medicinal.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Mostrar los logros recientes en el campo de los productos naturales, basándose específicamente en los metabolitos secundarios de tipo lignano con actividades biológicas prometedoras.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Presentar los modelos estructurales de los lignanos que potencialmente exhiben diversas actividades biológicas.
- Documentar las fuentes de aislamiento como son especies y partes de la planta donde se encontraron estos compuestos
- Presentar una recopilación de las principales actividades biológicas exhibidas por los lignanos y la concentración a la cual exhiben tal actividad.

## 5. METODOLOGÍA

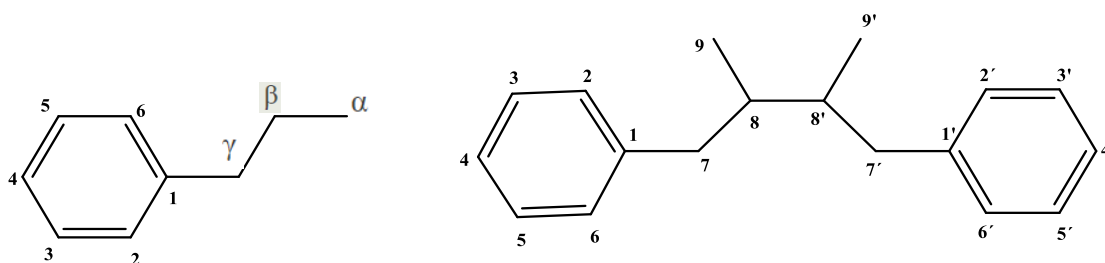
Para llevar a cabo esta monografía se realizó una recopilación del material con el tema de interés y posterior revisión del mismo en diferentes bases de datos. Los documentos fueron seleccionados de acuerdo al tema a tratar en la monografía los cuales son, biosíntesis de los lignanos, estructura y clasificación, fuentes de obtención y actividades biológicas. Posterior a ello, se realizó el respectivo análisis del material bibliográfico verificando que contengan la información planteada como objetivo de la monografía, con la información previamente seleccionada se llevó a cabo la realización y organización informe final.

## 6. CAPITULO I: GENERALIDADES DE LOS LIGNANOS

### 6.1 INTRODUCCIÓN DEL TERMINO LIGNANOS

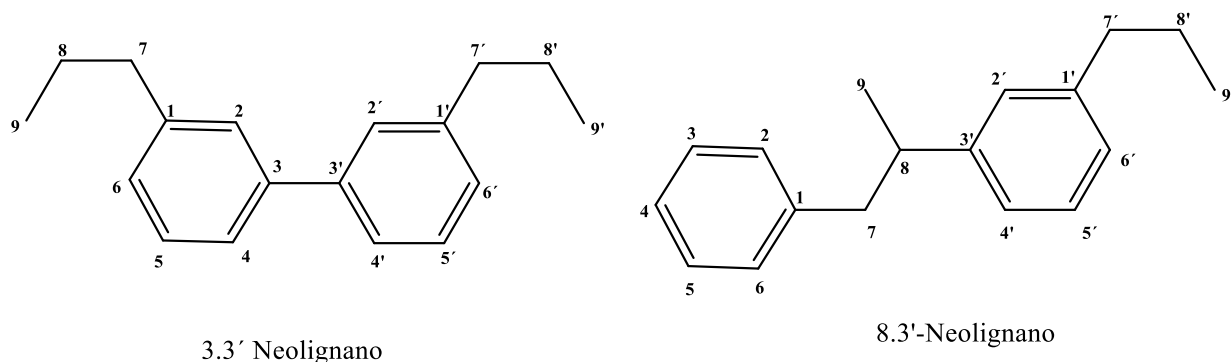
Haworth (1936) introdujo el término genérico lignanos para una familia de productos vegetales ópticamente activos que se caracterizan por el esqueleto  $\beta$ ,  $\gamma$ -dibencilpropano, que pueden escribirse formalmente uniendo dos residuos de n-fenilpropano por los átomos de carbono  $\beta$ ,  $\beta'$  de las cadenas laterales de n-propilo.

Según la definición de IUPAC (MOSS, 2000). Los lignanos son una clase de metabolitos secundarios derivados de dos unidades C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub> unidas por un enlace  $\beta$  - $\beta'$  en la cadena lateral. Esta monografía cubre solamente los lignanos con este tipo de enlace.



**Figura 1.** Estructura química básica de lignanos. Fuente: (MOSS, 2000)

Si las dos unidades  $C_6C_3$  están unidas por un enlace distinto de un enlace  $\beta, \beta$  se utiliza el termino neolignano como base para nombrar la estructura.

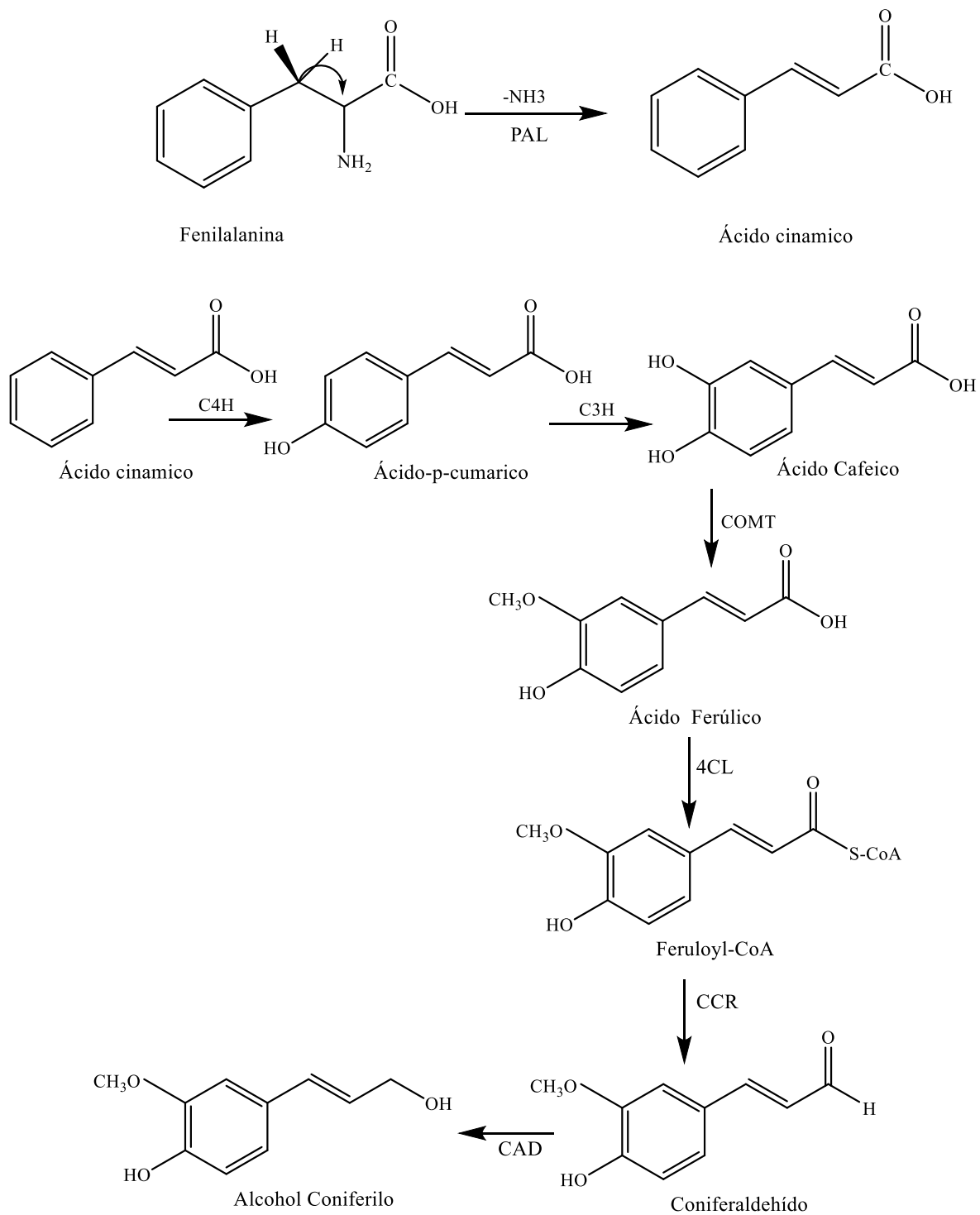


**Figura 2.** Estructura química de algunos tipos de enlaces de neolignanos. Fuente: (MOSS, 2000).

## 6.2 BIOSÍNTESIS DE LOS LIGNANOS

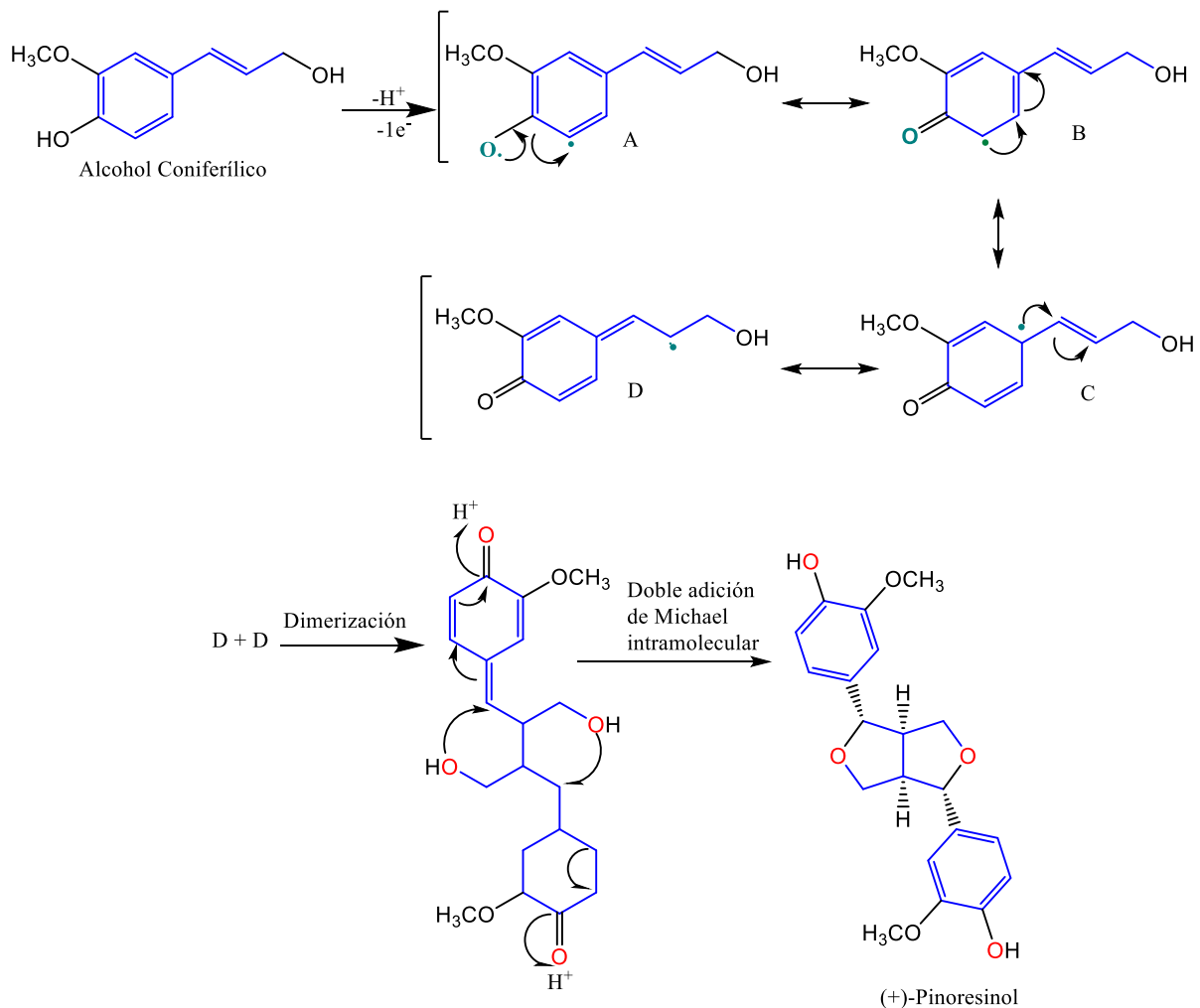
Los lignanos se originan en la vía biosintética del ácido shikímico. Estos son dímeros de dos unidades fenilpropanoides, que proceden del metabolismo de la L-fenilalanina. El primer paso de la vía de los fenilpropanoides es la conversión de la L-Fenilalanina en ácido cinámico (Figura 3), esta conversión esta catalizada por la enzima fenilalanina amonio liasa (PAL), la cual es responsable de la desaminación. A partir del ácido cinámico y por reacciones sucesivas de hidroxilación y metilación en el anillo aromático, se obtienen los ácidos *p*-cumarico, cafeico, ferúlico, 5-hidroxiferulico y sinapico.

Estos ácidos hidroxicinámicos se convierten en sus formas activadas por la coenzima-A, siendo reducidos aún más a sus formas aldehídicas y finalmente a los alcoholes correspondientes (Claramunt, Farrán, Lopez, Torralba, & Santa Maria, 2013).



**Figura 3.** Biosíntesis de fenilpropanoides a partir de la L-fenilalanina. Tomado de (Chun-Yu, y otros, 2020).

Dos unidades de alcohol coniferilico dan lugar a una dimerización la cual procede a través de un acoplamiento oxidativo, que requiere la presencia de enzimas oxidasas. Es decir, lacasas o peroxidasas, que generan radicales libres intermedios. Por consiguiente, las proteínas dirigentes se encargan estereoespecíficamente de la formación de (+) – pinoresinol (Figura 4). El descubrimiento de proteínas dirigentes (Davin, y otros, 1997) resolvió muchos, si no todos, los enigmas anteriores asociados con la bioquímica de radicales libres fenoxi ya que se consideraba que éstos carecían de un control definido en términos de estipular el resultado de su acoplamiento.

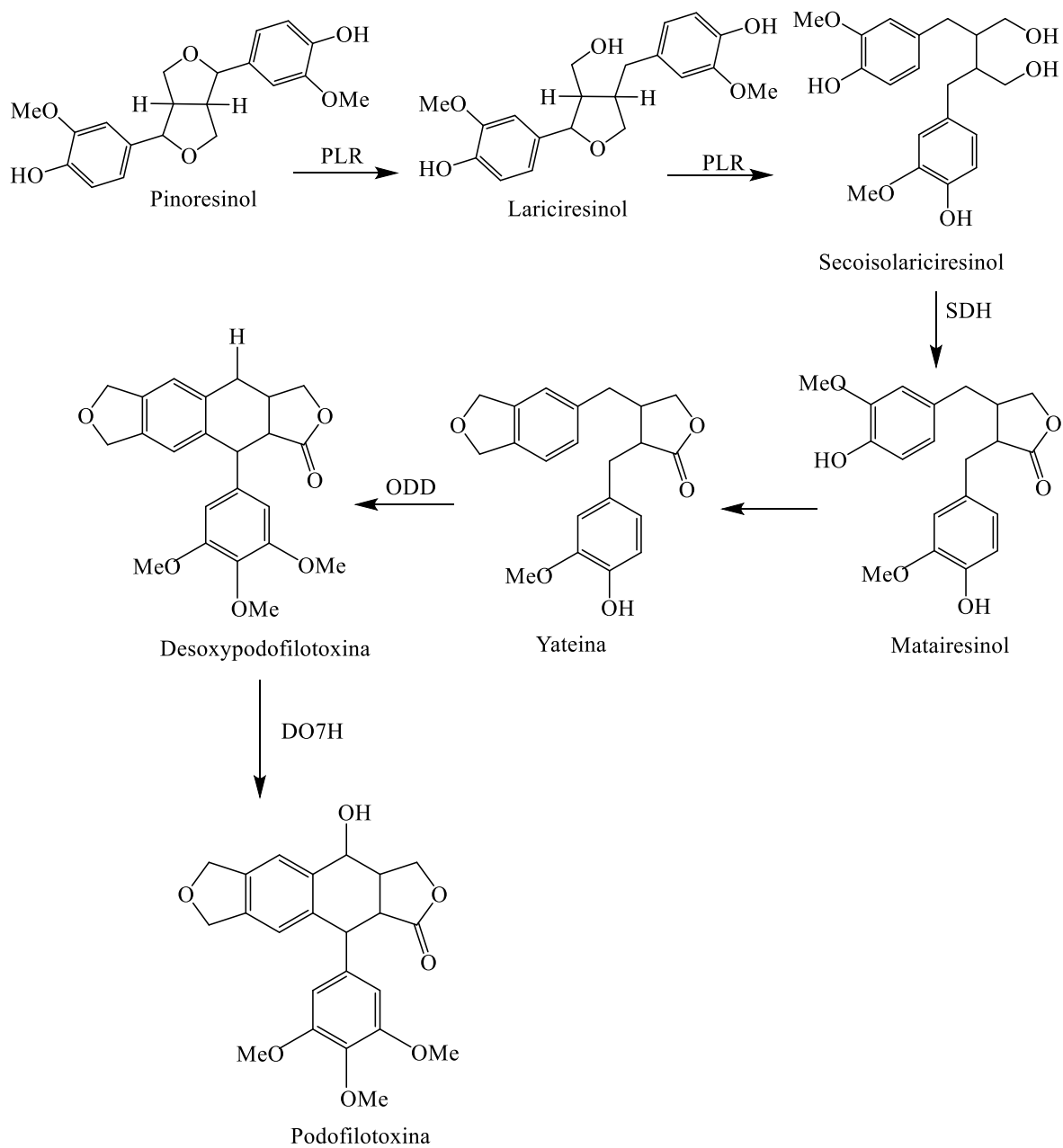


**Figura 4.** Biosíntesis de (+)- pinoresinol (Claramunt, Farrán, Lopez, Torralba, & Santa Maria, 2013)

Este lignano basal pinoresinol, abre las puertas a la gran familia de metabolitos secundarios derivados de unidades fenilpropanoides llamados: lignanos (**Figura 5**), el pinoresinol mediante pinoresinol / lariciresinol reductasa (PLR) da origen a lariciresinol, el cual se reduce en presencia de la misma enzima bifuncional (PLR) a secoisolariciresinol, y este lignano puede ser oxidado a matairesinol mediante una reacción catalizada por la enzima secoisolariciresinol deshidrogenasa. Posteriormente matairesinol puede dar origen a yateina consecuentemente a desoxipodofilotoxina y podofilotoxina, donde algunas enzimas claves en esta biosíntesis aún se desconocen.

Cabe mencionar que esta ruta biosintética es simplificada, ya que un solo lignano puede dar origen a otras rutas biosintética y por ende a otros lignano. Por ejemplo, en las plantas de *Sesamum indicum* se sigue una vía biosintética adicional en la cual el pinoresinol pueda dar origen a lignanos furofuranicos tales como sesamina, sesamolina, sesaminol, entre otros.



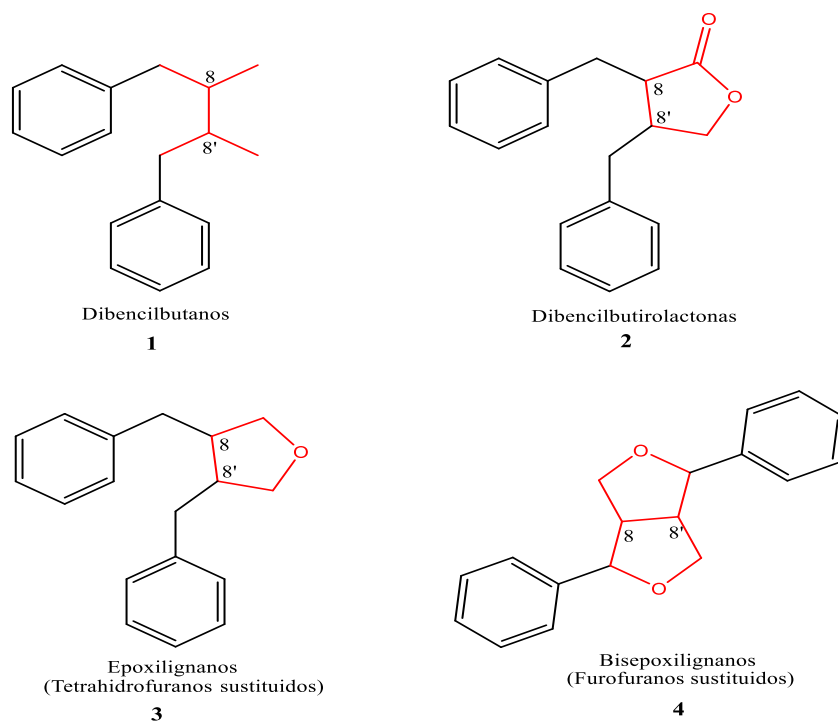


**Figura 5.** Ruta biosintética simplificada de algunos lignanos. Tomado de (Chun-Yu, y otros, 2020).

### 6.3 TIPOS ESQUELÉTICOS ELEMENTALES DE LOS LIGNANOS

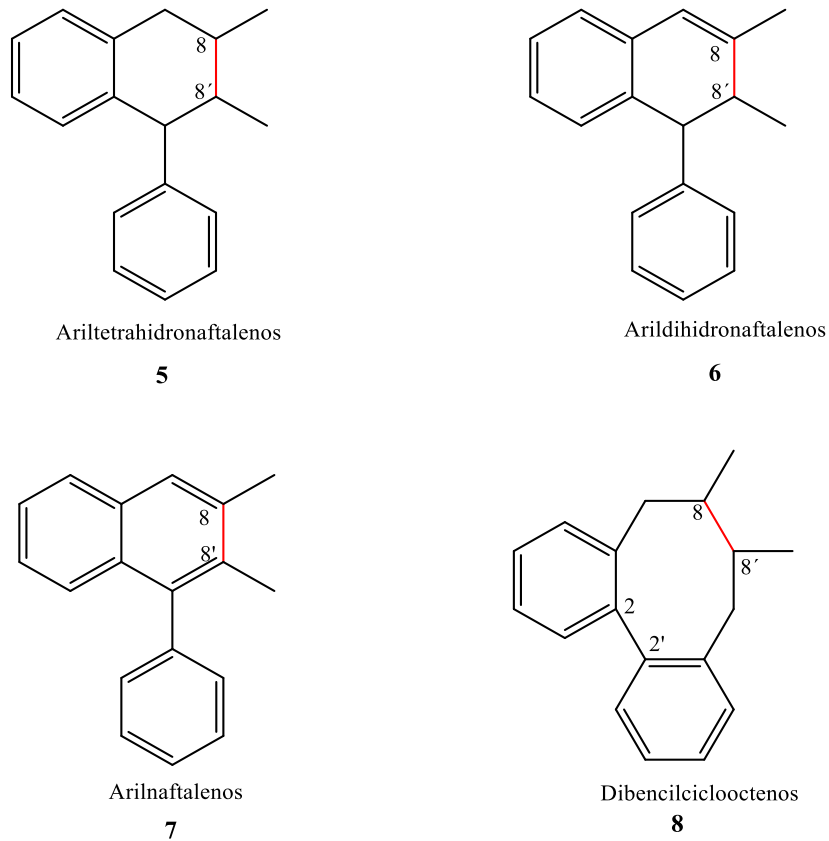
Como se mencionó anteriormente, los dímeros de fenilpropanoides se clasifican como lignanos o neolignanos en función de la presencia o ausencia del enlace 8,8' entre los

monómeros de fenilpropanoide. Sin embargo, dicha clasificación es muy amplia ya que no reflejan ningún cambio estructural posterior a la dimerización de los sustratos. Como consecuencia, los lignanos se subdividen en ocho grupos en función de sus patrones estructurales (Figura 6 y 7). Y estos a su vez se pueden clasificar como lignanos simples y ciclolignanos. Los lignanos simples resultan de la incorporación o no del oxígeno a la cadena lateral, estableciendo cuatro grupos estructurales que son denominados derivados del: (1) dibencilbutano, (2) dibencilbutirolactonas, (3) tetrahidrofuranos y (4). furoruranos.



**Figura 6.** Lignanos simples

Por el contrario, los ciclolignanos resultan de la introducción de enlace adicional al enlace 8-8' dando lugar a un anillo y apareciendo así los subtipos denominados (5) ariltetrahidronaftalenos, (6) arildihidronaftalenos, (7) arilnaftalenos y (8) dibencilciclooctenos.



**Figura 7.** Ciclolignanos

#### 6.4 DISTRIBUCIÓN DE LIGNANOS EN LAS PLANTAS

(Macrae & Towers, 1984) Presentaron una lista de las familias de plantas, ordenadas sistemáticamente, de las cuales se han aislado lignanos. Se incluyen cincuenta y cinco familias de plantas vasculares (Tabla 1)

**Tabla 1.** Distribución de lignanos en el reino vegetal. Tomado de (Macrae & Towers, 1984)

División	Orden	Familia
División: Pterophyta	Filicales	Polipodiaceae

<b>División: Coniferophyta</b>		Coniferales	Pinaceae Cupressaceae Podocarpaceae Taxodiaceae Araucariaceae Taxaceae
<b>Division: Magnoliophyta Clase</b>	<b>Subclase</b>	<b>Orden</b>	<b>Familia</b>
<b>Magnoliopsida</b>	Magnoliidae	Magnoliales	Himantandraceae Magnoliaceae Winteraceae Austrobaileyaceae Eupomatiaceae Myrtsticaceae
		Laurales	Hernandiaceae Lauraceae
		Piperale	Piperaceae
		Aristolochiales	Anstolochiaceae
		Illiciales	Schixandraceae
		Ranunculares	Berberidaceae
	Hamamelidae	Urticales	Ulmaceae Urticaceae
		Fagales	Fagaceae Betulaceae

	Caryophyllidae	Caryophyllales	Phytolaccaceae
	Dilleniidae	Violales	Flacourtiaceae Cucurbitaceae
		Salicales	Salicaceae
		Ericales	Ericaceae
		Ebenales	Styracaceae
			Symplocaceae
	Rosidae		Rosaceae
		Fabales	Fabaceae
		Myrtales	Thymelaeaceae
			Myrtaceae
			Combretaceae
		Santalales	Loranthaceae
			Balanophoraceae
		Euphorbiales	Euphorbiaceae
		Linales	Linaceae
		Polygalales	polygalaceae
	Sapindales	Burseraceae	
		Anacardiaceae	
		Rutaceae	
		Zygophyllaceae	
	Apiales	Araliaceae Apiaceae	
	Asteridae	Gentianales	Apocynaceae
		Solanales	Solanaceae
		Lamiales	Verbenaceae
	Lamiaceae		

			Phrymaceae
		Scrophulariales	Oleaceae Scrophulariaceae Globulariaceae Acanthaceae Pedaliaceae
		Asterales	Asteraceae
<b>Liliopsida</b>	Commelinidae	Cyperales	Poaceae

Hasta la fecha, los lignanos se encuentran en más de 70 familias en el reino vegetal, y se han caracterizado más de 200 lignanos y 100 neolignanos (Cui, Du, Liu, & Rong, 2020) . Además se han aislado de raíces, partes leñosas, hojas, tallos, frutos y semillas (Chhillar, Chopra, & Ashfaq, 2020)

Las plantas, como la familia *Lauraceae*, especialmente los géneros de *Machilus*, *Ocotea* y *Nectandra* son fuentes ricas en lignanos. Además, las familias *Annonaceae*, *Orchidaceae*, *Berberidaceae* y *Schisandraceae* contienen una gran cantidad de componentes de lignanos y neolignanos (Cui, Du, Liu, & Rong, 2020)

## 6.5 PRINCIPALES FUENTES DE LIGNANOS

Las fuentes más ricas de lignanos son las semillas de linaza y semillas de sésamo. Que pertenecen al cultivo de semillas oleaginosas de *Linum usitatissimum* y *Sesamum indicum* respectivamente. En la linaza, el lignano predominante es el secoisolariciresinol (SECO) que existe principalmente en su forma glucosilada, es decir, secoisolariciresinol diglucosido (SDG) y constituye el 95% del total de lignanos en esta semilla.

Así mismo, las semillas de sésamo son otra fuente fundamental de lignanos. Siendo en estas semillas los principales constituyentes sesamina (90%), episesamina, sesaminol, sesamolina, sesamolínol. Además de otros lignanos, entre los cuales se destaca que es la fuente más rica de pinoresinol.

**Tabla 2.** Lignanos presentes en las semillas de linaza y sésamo. MAT: matairesinol, LAR: lariciresinol, PINO: pinoresinol, SECO: secoisolariciresinol. Tomado de (Thompson, Boucher, Liu, Cotterchio, & Kreiger, 2006)

Lignanos de las semillas de linaza y sesamo (mg)					
	MAT	LAR	PINO	SECO	Liganos Totales
100 g de linaza	0,15	2,8	0,7	375	379
100 g de semillas de sesamo	0,12	1,0	6,8	70,3	80

## 6.6 CONTENIDO DE LIGNANOS EN LINAZA COMPARADO CON OTROS ALIMENTOS.

Como ingredientes alimentarios, los lignanos se encuentran en la mayoría de las plantas ricas en fibra como las semillas de sésamo, semillas de calabaza, cereales como cebada, trigo, avena y centeno; legumbres como lentejas, frijoles y soja y verduras como espárragos, ajo, zanahorias y brócoli (Soleyman, Habtemariam, Rahim, & Nabavi, 2020)

## 6.7 FUNCIONES FISIOLÓGICAS DE LOS LIGNANOS EN PLANTAS Y HUMANOS

### 6.7.1 FUNCIONES FISIOLÓGICAS EN DEFENSA DE LA PLANTA.

Las funciones fisiológicas de estos compuestos dentro de la planta es un campo de investigación ampliamente explorado y relacionado con funciones defensivas. Por ejemplo,

los lignanos fitotóxicos como podofilotoxina ejercen protección contra el ataque de varios microbios, herbívoros y patógeno. Así mismo, también los lignanos son responsables de la durabilidad, calidad y textura de la madera de ciertas especies de árboles y la acumulación masiva de estos compuestos a nivel del duramen se debe a que ejercen protección al ataque por hongos en la madera. Actuando como fitoanticipinas que son sustancias que se originan constitutivamente con la planta y por tanto están presentes antes de la infección por algún patógeno.

Sus efectos alelopáticos se debe a que estos compuestos inhiben el crecimiento de raíces y brotes de otras especies vegetales.

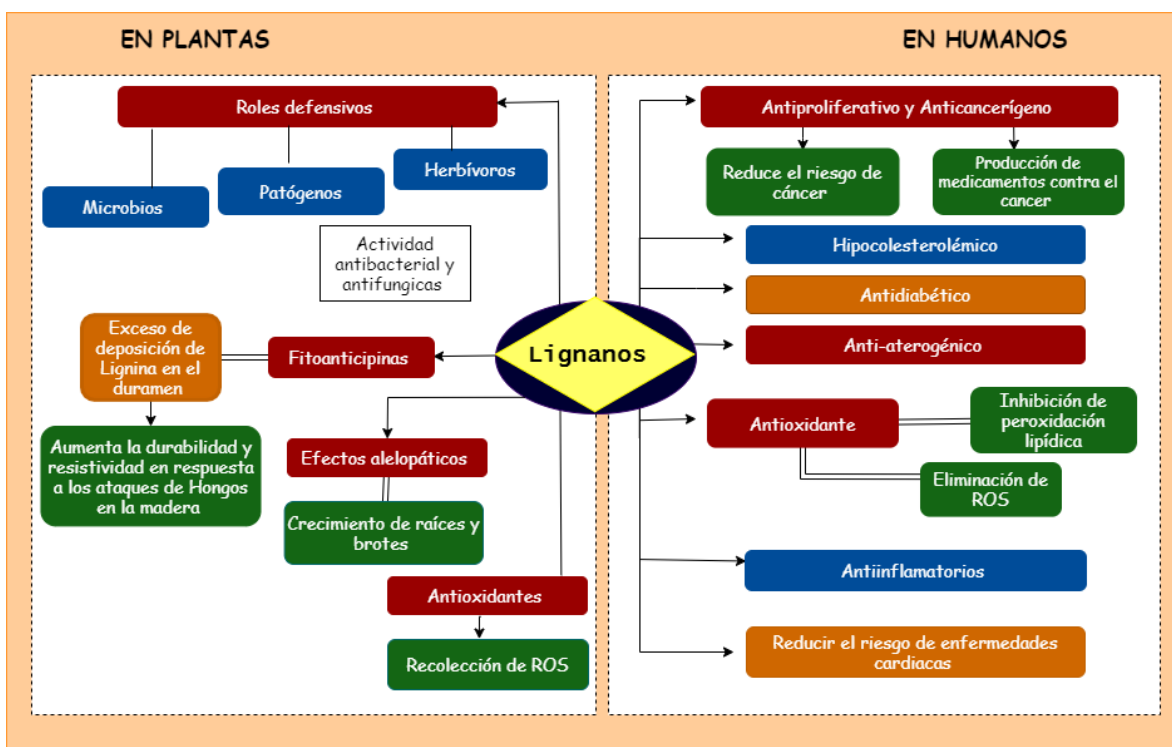
Por otra parte, los lignanos juegan un papel importante como antioxidantes, al ser inhibidores competitivos de la lipoxidasa, enzimas directamente implicadas en la autoxidación de los ácidos grasos insaturados. Se cree que esta es la razón por la que las plantas productoras de semillas oleaginosas tales como *Sesamum indicum* y *Linum usitatissimum* contienen altos niveles de lignanos, los cuales contribuyen a preservar el contenido de aceite de la semilla y mantener en estado de latencia a esta.

#### **6.7.2 FUNCIONES DE LOS LIGNANOS PARA OFRECER BENEFICIOS EN LA SALUD HUMANA.**

Los lignanos tienen un potencial pronunciado en el tratamiento de varias dolencias humanas al ayudar en terapias efectivas a curar varias enfermedades relacionadas con el estilo de vida, como el colesterol y diabetes siendo compuestos epidemiológicamente significativos. Los lignanos también exhiben propiedades diversas que ayudan a reducir los



riesgos de padecer varias enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares y cancerígenas. Por lo tanto, ayudan a mantener una vida saludable.



**Figura 8.** Espectro funcional de los lignanos en plantas y animales. Tomado y Adaptado de (Chhillar, Chopra, & Ashfaq, 2020).

## 6.8 LIGNANOS CON MAYOR ACTIVIDAD BIOLÓGICA EXHIBIDA

Desde la antigüedad se han usado los lignanos en forma de extractos de plantas y remedios. Con los avances en la determinación de la estructura y actividad biológica, estos compuestos se le atribuyen una serie de propiedades que incluye actividad antitumorales, anticancerígenas, antioxidantes, estrogénicas y antivirales. Sin embargo, la acción de estos metabolitos es exhibido solo por unos pocos miembros de este grupo.

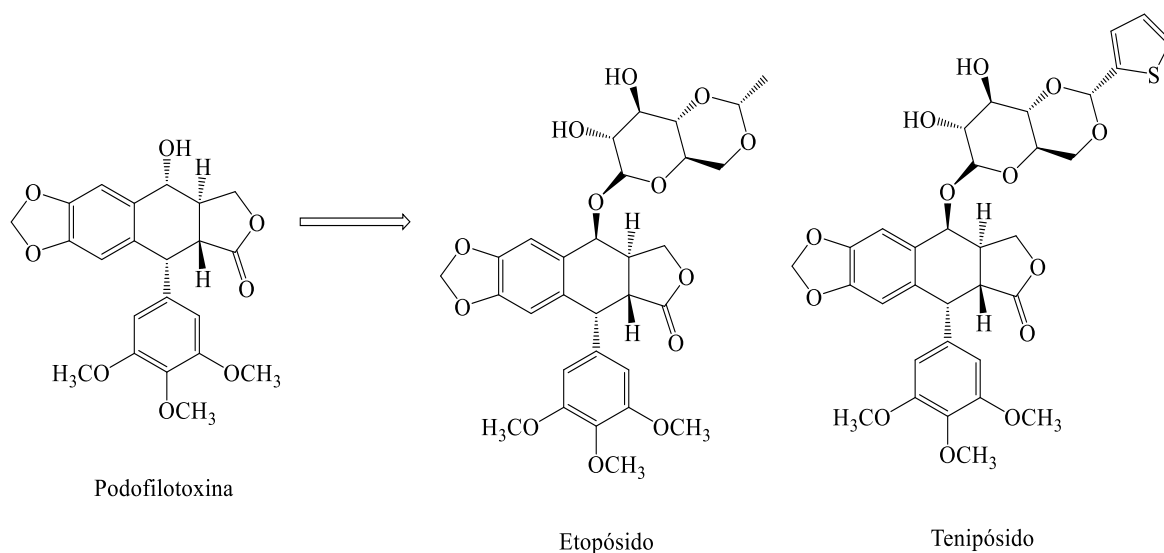
El miembro más conocido y presumido de los lignanos es la podofilotoxina, el cual es un compuesto altamente bioactivo y de gran importancia farmacológica. La fuente valiosa de

este ariltetrahidronaftaleno principalmente son las raíces y rizomas de *Podophyllum hexandrum* y *Podophyllum peltatum* (familia Berberidaceae), este lignano es un potente agente antitumoral. Sin embargo, debido a la grave toxicidad gastrointestinal asociada con el uso de podofilotoxina se emplea en todo el mundo como tópico para el tratamiento de diversas lesiones cutáneas como verrugas, moluscos, virus del papiloma humano no cervical e infecciones genitales.

A causa de esto, se potencializaron las investigaciones en búsqueda de una molécula derivada de la podofilotoxina que conserve o potencialice la actividad antitumoral con menor toxicidad y poco después se descubrió que los conjugados del epímero C4 de podofilotoxina con derivados de D-glucosa eran la mejor combinación. Los derivados etopósido y tenipósido, fueron aprobados para uso clínico por la FDA en 1983 y 1993 respectivamente (**figura 9**). Estos fármacos semisintéticos se utilizan ampliamente, solos o en combinación con otros fármacos, para tratar cánceres de pulmón, testículo, páncreas y estómago. Según informa (Agarwal, Carcache, Addo, & Kinghorn, 2020) ambas moléculas se están sometiendo a estudios combinatorios de fase II y IV contra tipos de cáncer que incluyen, entre otros, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) , leucemia y carcinoma de células escamosas.

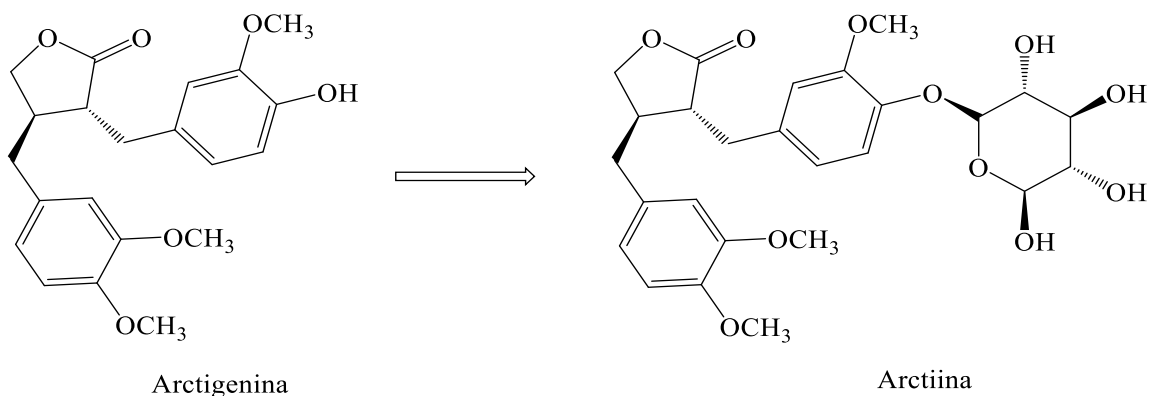
Las modificaciones químicas que se realizaron a la molécula de Podofilotoxina condujeron a un cambio en el mecanismo de acción, desde inhibir el ensamblaje de los microtúbulos durante la mitosis quedando está detenida en metafase por el compuesto original podofilotoxina hasta tener la capacidad para formar complejos terciarios estables con la topoisomerasa II y con el ADN, lo que conduce a fracturas en la doble hélice, quedando el

ciclo celular detenido en la fase G2 (Boluda C. J., Duque, Gulyas, Aragón, Duque, & Diez, 2005).



**Figura 9.** Estructura química de la podofilotoxina y sus derivados sintéticos (Zálešák, Bon, & Pospíšil, 2019).

Otro miembro de la familia de los lignanos con actividades anticancerígenas además de antiinflamatorias y antivirales es la arctigenina. Perteneciente al subgrupo de los dibencilbutirolactona, esta se produce naturalmente en *Arctium lappa*. Curiosamente, un conjugado de glucosa de (-) - arctigenina, La arctiina, tiene propiedades similares y en algunos puntos incluso mejores que (-) – arctigenina (Figura 10). Se demostró que este conjugado que contiene glucosa es un potente compuesto antiviral contra el virus de la influenza A y posee también efectos antiinflamatorios al disminuir la producción de óxido nítrico y citocinas proinflamatorias. (Zálešák, Bon, & Pospíšil, 2019).



**Figura 10.** Estructura química de la arctigenina y su conjugado (Zálešák, Bon, & Pospíšil, 2019).

## 7. CAPITULO II: ESTRUCTURA, ORIGEN Y BIActivIDAD DE ALGUNOS LIGNANOS

### 7.1 ACTIVIDAD ANTIBACTERIAL

A lo largo de los años muchas cepas bacterianas patógenas han desarrollado una alta resistencia a los antimicrobianos pudiendo estos patógenos llevar a cabo su proceso infeccioso. Ya que las bacterias son microorganismos que cambian rápida y constantemente, al estar expuestas de manera indebida a los antibióticos han logrado adaptarse y crear mecanismos que las vuelven resistentes, esto ocurre por mutaciones genéticas que les permite evadir la acción del fármaco. En consecuencia, muchos estudios fitoquímicos centran la búsqueda de moléculas bioactivas que sean eficaces como agentes antibacterianos.

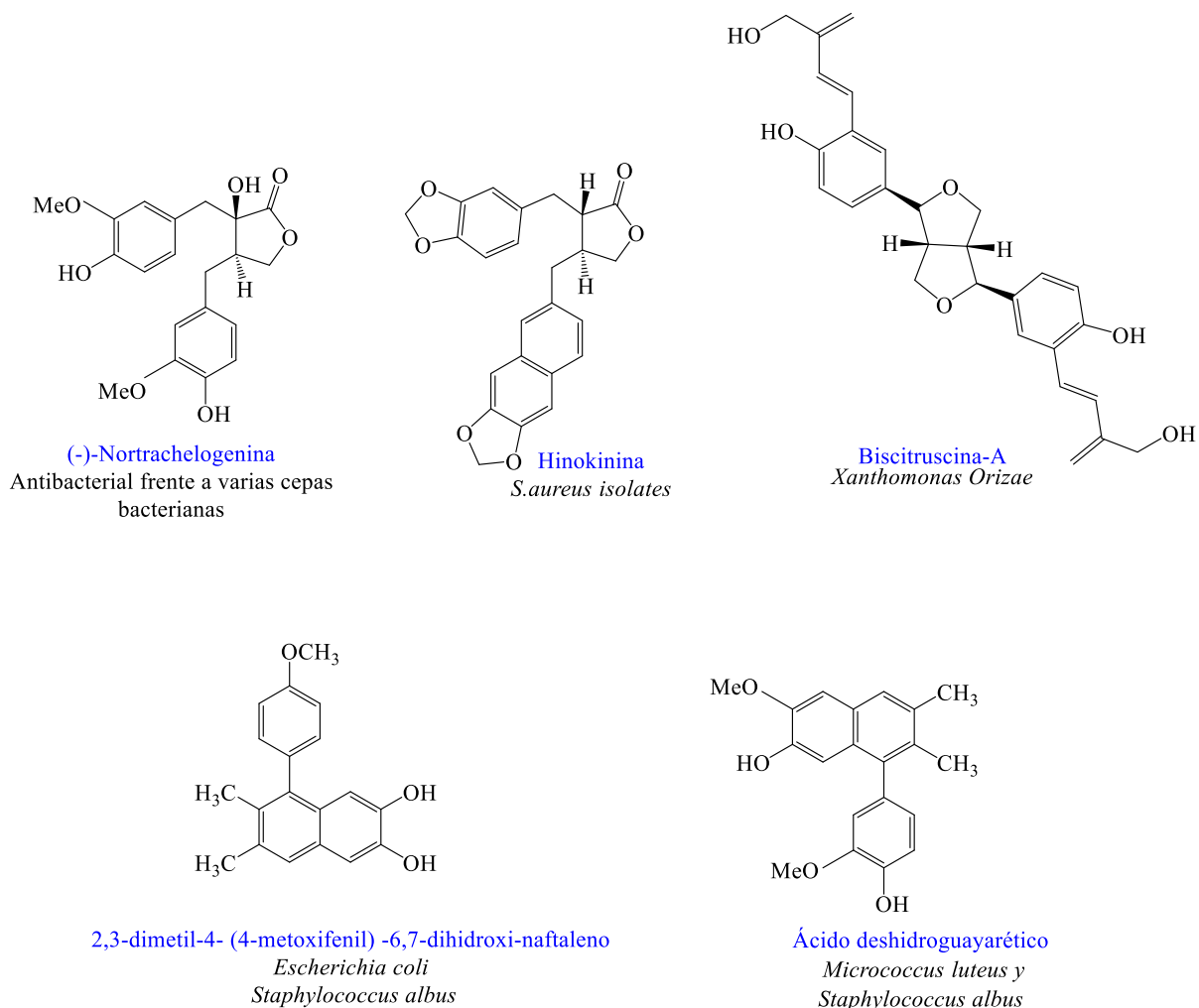
El lignano perteneciente al subgrupo estructural de dibencilbutirolactona (-) – la nortrachelogenina aislada de la raíz de *Patrinia scabiosaefolia* (**1**) presento potente actividad antibacteriana frente a una gran cantidad de cepas, entre las cuales se encuentran *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, además

de bacterias resistentes a antibióticos como *staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Pseudomonas aeruginosa* resistente a antibióticos (SARM y ARPA) mostrando estas bacterias ser muy susceptibles a la acción de nortrachelogenina a concentraciones que van desde IC50 = 2,5 a 5,0 µg / ml (Lee, Ji, Ryoo, Choi, Woo, & Lee, 2015).

Por otra parte en la corteza del tallo de *Commiphora leptophloeos* se identificó por primera vez en esta especie la presencia de hinokinina (**2**), la cual presento valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) que variaron de 0.0485 a 3.125 mg / mL en diferentes cepas aisladas clínicamente de *S. aureus* y mostró actividad bactericida contra SARM aislado de sangre a concentración mínima microbicida (CMM= 0.40 mg / mL) y secreción postoperatoria (MMC = 3.125 mg / mL). (de Souza, y otros, 2017).

Biscitruscina-A (**3**), un nuevo lignano furofurano prenilado de las hojas heridas de *Citrus hassaku* mostró actividad inhibidora del crecimiento contra *Xanthomonas oryzae* con valor de CMI de 150 µg / ml (Asai, Matsukawa, Ishihara, & Kajiyama, 2016).

Se aislaron a partir del extracto etanolico de las ramas y hojas de *Combretum alfredii* Hance dos lignanos arilnaftalenos, a los cuales se le determino la actividad antibacteriana frente a seis bacterias patógenas. El compuesto (**4**) mostrando actividad antibacteriana frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus albus* mostrando estas bacterias ser muy susceptibles a la acción de este lignano con valores de CMI de 1,25 µg / mL para ambas cepas y el compuesto (**5**) mostró actividad antibacteriana significativa contra, *Micrococcus luteus* y *Staphylococcus albus* con los mismo valores frente a ambas cepas a CIM de 2,5 µg / mL (Bai, y otros, 2016).



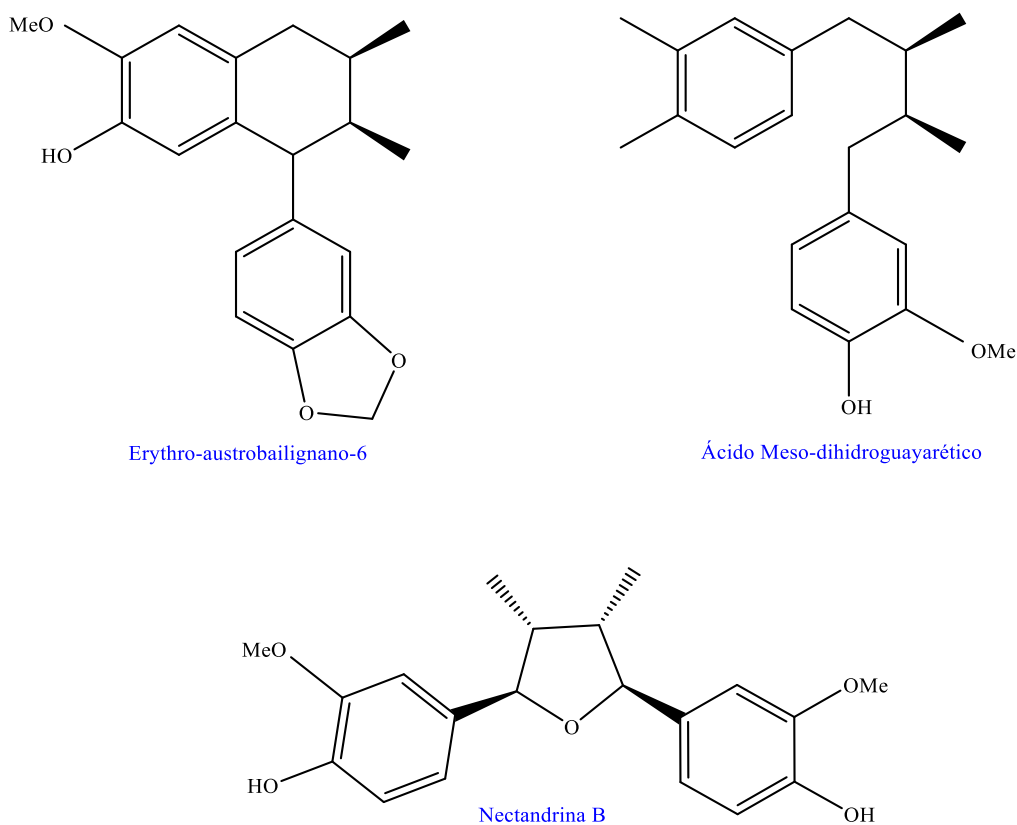
**Figura 11.** Estructuras de lignanos antibacterianos.

## 7.2 ACTIVIDAD ANTIFÚNGICA

Muchos lignanos presentan actividad antifúngica y hay evidencias que sugieren que son producidos por los vegetales en respuesta al ataque por patógenos, pudiendo desempeñar algún papel fundamental en la prevención y defensa de la planta. . Por ejemplo, los compuestos del micelio de *Piriformospora indica* inducen la producción de lignanos en las plantas de *Linum album*, lo que se correlaciona con una mayor actividad de la enzima fenilalanina amoniaco liasa (PAL) y el contenido general de ácidos fenólicos (Sánchez-

Elordi, Sterling, Santiago, de Armas, Vicente, & Legaz, 2020). Además, la actividad antifúngica de los lignanos se le atribuye, en parte, a la inhibición que ejercen sobre la enzima fúngicas extracelulares: Celulasa, poligalacturonasa, aril- $\beta$ -glucosidasas y lacasas (Boluda, Duque, & Aragón, 2005)

Por otro lado, del extracto metanólico de las semillas de *Myristica fragrans*, se aislaron e identificaron tres lignanos; Eritro- austrobailignano- 6, ácido meso- dihidroguayarético y nectandrina-B los cuales suprimieron eficazmente el desarrollo de enfermedades producidas por *Pyricularia grisea* (enfermedad del añublo del arroz), *Puccinia recondite* (roya parda del trigo), *Erysiphe graminis* (mildiú polvoriento de la cebada) y *Phytophthora infestans* (enfermedad del tizón tardío del tomate) (Cho, y otros, 2007).



**Figura 12.** Estructura de lignanos antifúngicos

### 7.3 ACTIVIDAD ANTIVIRAL

La emergencia sanitaria, por el virus conocido como síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), el cual causa la enfermedad llamada COVID-19. Que ha sido declarada por la organización mundial de la salud el 11 de marzo del 2020 como una pandemia mundial. Proporciono un desafío en el desarrollo de fármacos eficaces para el tratamiento de esta enfermedad.

Dado a la inexistencia inicial de una vacuna o tratatamiento para COVID-19, se consideró un aprovechamiento urgente de todos los sistemas de conocimiento disponibles a nivel mundial. Por supuesto los productos naturales entraron en consideración ya que la naturaleza proporciona una enorme reserva de compuestos antiinfecciosos, de los que se puede deducir ideas, terapias y productos innovadores. Por ejemplo, la medicina tradicional china (MTC) se ha aplicado como medicamentos de primera línea para tratar pacientes con COVID-19 en China y se ha obtenido efectos curativos positivos (Yang, y otros, 2020). De hecho, se envió a más de 3100 miembros del personal médico de la medicina tradicional china a la provincia de Hubei, y el esquema de la medicina tradicional china se incluyó en la directriz sobre diagnóstico y tratamiento de la COVID-19 (Ren, Zhang, & Wang, 2020)

Una medicina china se usó para el tratamiento de pacientes con COVID-19; decocción de *Qingfei paidu* (QPD), que consistía en 21 hierbas que son: *Ephedrae Herba*, *Radix Glycyrrhizae*, *Semen armeniacae amarum*, *Gypsum Fibrosum*, *Ramulus Cinmomi*, *Rhizoma Alismatis*, *Polyporus umbellatus*, *Atractylodis Macrocephalae Rhizoma*, *Poria cocos*, *Rhizoma Zingiberis Recen*, *Radix Asteris*, *Flos Farfarae*, *Rhizoma Belamcandae*, *Herba asari*, *Radix Scutellariae*, *Aurantii Fructus Immaturus*, *Pogostemonis Herba*, *Citri Reticulatae Pericarpium*, *Rhizoma Dioscoreae*, *Pinelliae Rhizoma Praeparatum Cum*



*Aluminae y Stellariae Radix*. La cual se ha promovido como una prescripción general en el diagnóstico y plan de tratamiento de COVID-19 en China. Entre los 701 casos confirmados tratados por QPD, 130 casos fueron curados y dados de alta, los síntomas clínicos de 51 casos desaparecieron, 268 casos de síntomas mejoraron y 212 casos de síntomas estables sin agravamiento (Ren, Zhang, & Wang, 2020).

Por otra parte, los productos naturales o semisintéticos como quercetina, colchicina, podofilotoxina, tetrandrina, desferrioxamina B, azitromicina. Están bajo investigación para el tratamiento de pacientes con COVID-19 (Ospanov, Leó, Janar, Khan, & Ibrahim, 2020). Por lo tanto, se puede evidenciar que en los productos naturales existe un enorme potencial, pero aún se necesita mucha investigación básica y clínica para comprender los mecanismos de acción y así determinar una medicina basada en la evidencia.

En lo que concierne a los lignanos, estos tienen un papel importante como posibles fármacos candidatos para el desarrollo de compuestos antivirales. Los representantes altamente activos de esta clase de productos naturales son la podofilotoxina ya que como se ha mencionado este metabolito se utiliza como fármaco contra las verrugas venéreas tópicas (*Condyloma acuminatum*) causadas por los virus del papiloma humano (VPH). Además del biciclol, que pertenece a la subclase dibenciclooctenos. Se demostró que tiene actividad antiviral in vitro pero también in vivo en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B (VHB) (Hensel, y otros, 2020). Pero no solamente estos lignanos han presentado una actividad antiviral sobresaliente, los lignanos han sido estudiados y probados frente a diferentes tipos de virus, en los que han sido estudios. En la (**Tabla 4**) se representan algunos de estos estudios.

**Tabla 3.** Lignanos probados para actividad antiviral. VHB: Virus de la hepatitis B, DENV: virus del dengue, VHC: hepatitis C, VHC: virus del citomegalo humano, VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, VIHA: virus de la influenza humana, VHS: virus del herpes simple, VNO: virus del Nilo occidental, ZIKV: virus del Zika. Tomado de (Hensel, y otros, 2020)

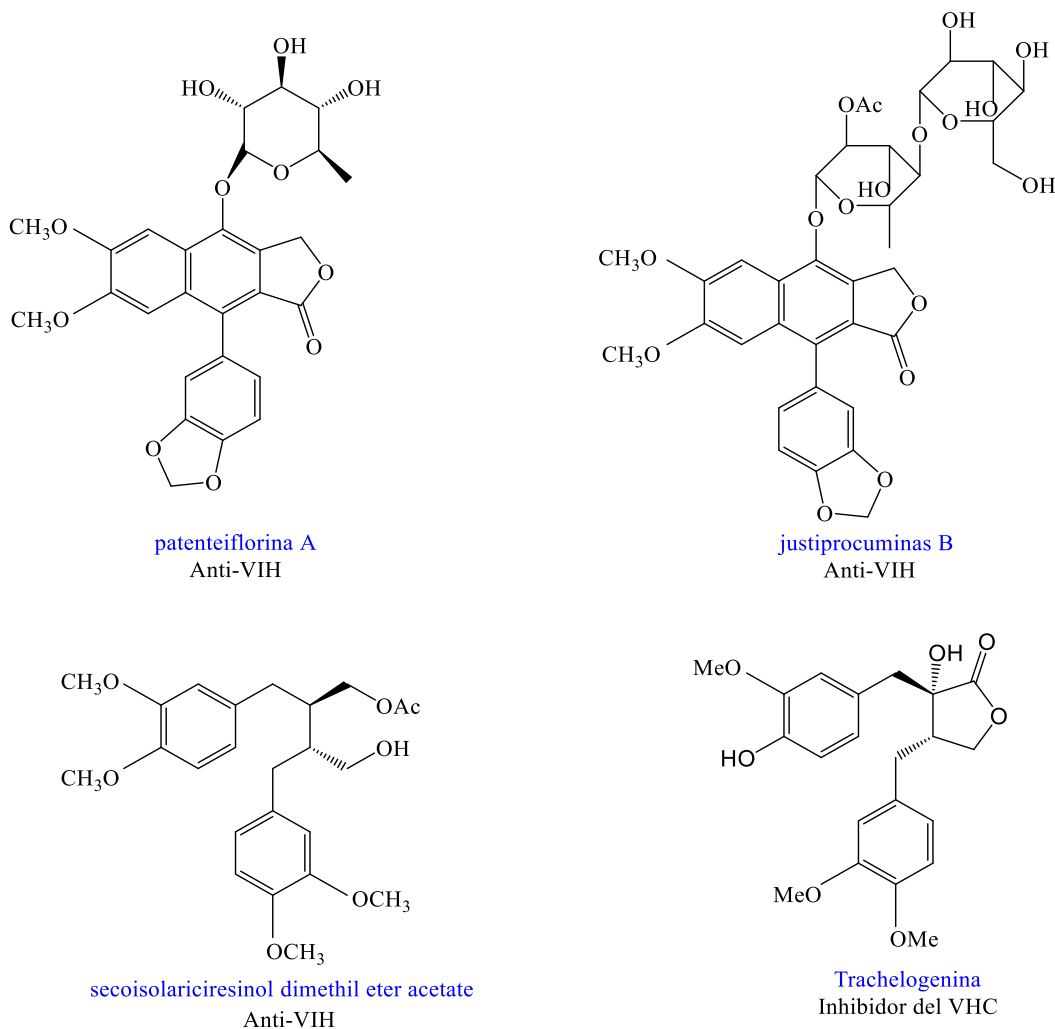
NOMBRE	FUENTE	VIRUS	ACTIVIDAD (IC50) $\mu$ M
<b>NIRANTINA</b>	<i>Phyllanthus niruri</i> l., euphorbiaceae	HBV	15.6–25.1 (in vitro)
<b>ÁCIDO NORDIHIIDROGUYARÉTICO</b>	<i>Larrea tridentata</i> zygophyllaceae	HCV WNV ZIKV	30 7.9 9.1
<b>ACIDO TETRA- O- METIL NORDIHIIDROGUAYARÉTICO</b>	<i>Larrea tridentata</i> zygophyllaceae	HSV-1 HIVA	43.5 25
<b>YATEINA</b>	<i>Chamaecyparis obtusa</i> cupressaceae	HSV-1	30.6
<b>6-DESOXIGLUCOSA-DIFILINA</b>	<i>Justicia gendarussa</i> Acanthaceae	ZIKV HIV-1	0.01–0.07 15–21
<b>DIFILINA</b>		ZIKV HIV-1	0.06
<b>BICICLOL</b>	<i>Schisandra rubriflora</i> Schisandraceae	HBV HCV	30
<b>RUBRIFLORALIGNAN A</b>	<i>Schisandra rubriflora</i> Schisandraceae	HIV	40.4
<b>7'R,8'S,7''R,8''S)-ERYTHROSTREBLUSLIGNANOL G</b>	<i>Streblus asper</i> Moraceae	HBV	3.7–14.7

Así mismo, Los extractos de los tallos y raíces de *Justicia gendarussa* condujo al aislamiento de un arilnaftaleno lignano anti-VIH, el patetiflorina A. La evaluación antiviral del compuesto presento un IC 50 = 14-32 nM frente a los aislados de VIH-1 con trópico M y T y por tanto mostró que posee un efecto de inhibición significativamente mayor que el fármaco anti-VIH azidotimidina usado clínicamente con un IC 50 =77-95 nM (Zhang, y otros, 2017).

En otro estudio del extracto etanólico de tallos y raíces de *Justicia gendarussa* (Acanthaceae) se condujo al aislamiento de dos nuevos compuestos anti-VIH Justiprocuminas A Y B, estos dos constituyentes químicos de la planta y los cuales se le atribuye la actividad antiviral son arilnaftalenos lignanos (ANL) glucósidos. La justiprocumina B mostró una potente actividad contra un amplio espectro de cepas de VIH con valores de IC50 de 77-95 nM (Zhang, y otros, 2017).

El nuevo secoisolariciresinol dimetil éter de etilo aislado e identificado de las partes aéreas *Justicia procumbens* exhibió actividad anti-VIH-1 con un IC<sub>50</sub> valor de 5,27  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  (Xin-Ya, y otros, 2019).

Se descubrió que la traquelogenina aislada e identificada de *Caulis trachelospermi* es un inhibidor novedoso de la hepatitis C, que bloquea la entrada de virus en los hepatocitos al evitar su interacción con la proteína CD81 del huésped (en modelos HCV cc y HCV pp, IC 50 = 0,325 y 0,259 mg / ml, respectivamente) (Zálešák, Bon, & Pospíšil, 2019).



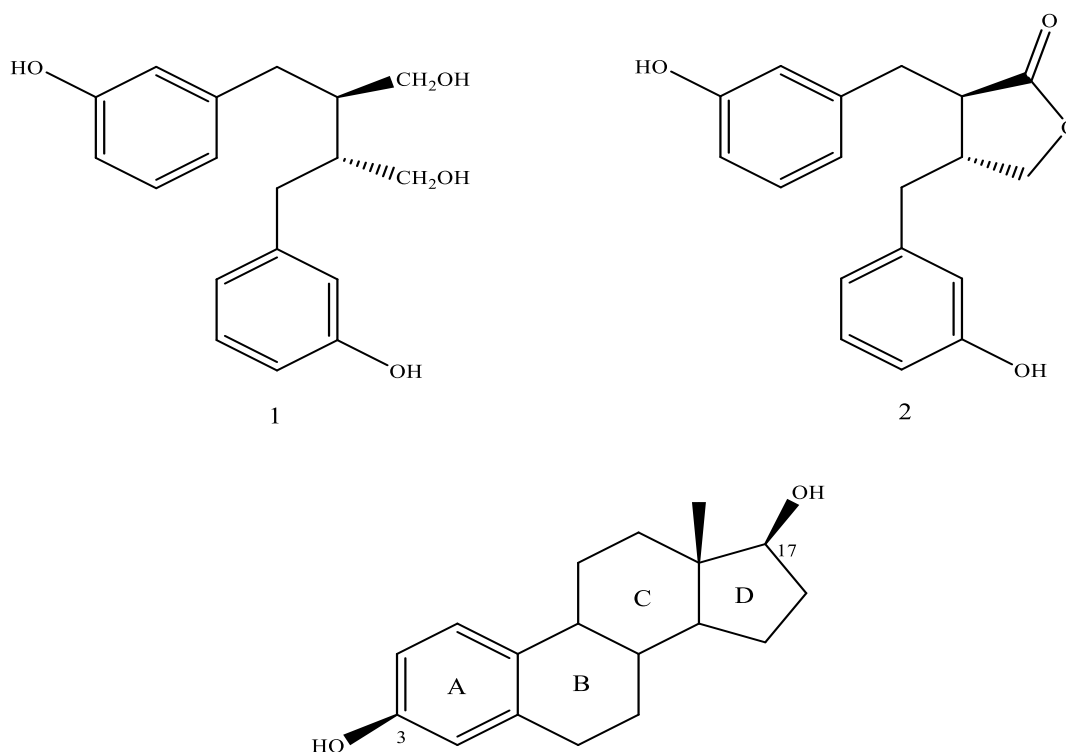
**Figura 13.** Estructura de lignanos antivirales

#### 7.4 ACTIVIDAD ESTROGÉNICA Y ANTIESTROGÉNICA

Se ha descrito que los lignanos son compuestos biológicamente activos con propiedades muy beneficiosas para la salud humana; significativamente también presentan actividades antiestrogénicas, débilmente estrogénicas e inhibición de enzimas envueltas en el metabolismo de las hormonas sexuales, esta actividad es debido a que estos compuestos son denominados fitoestrógenos dentro de este grupo también se encuentran las isoflavonas, cumestanos y estilbenos; Denominados así, por ser compuestos polifenólicos no esteroideos derivados de plantas, que presentan similitud con la estructura

química y / o función del  $17\beta$ -estradiol (Basu & Maier, 2018) por lo tanto tienen potencialmente varios efectos sobre la salud, como efectos sobre el cáncer de mama y próstata, enfermedades cardiovasculares, síntomas de menopausia y osteoporosis.

Los dos fitoestrógenos de tipo lignano más importantes se identificaron como (enterodiol, END, 1) y (enterolactona, ENL, 2), que se han descrito como los principales lignanos presentes en el suero, la orina, la bilis y los fluidos seminales de humanos y animales. Estos compuestos tienen características estructurales similares al  $17\beta$ -estradiol, ya que imitan la presencia y la distancia entre los grupos hidroxilo en la posición 3 del anillo A del esteroide y la posición 17 del anillo D, e hidrofobicidad aromática (Kiyama, 2016).



**Figura 14.** Enterolignanos: Enterodiol 1, Enterolactona 2 y  $17\beta$  estradiol 3.

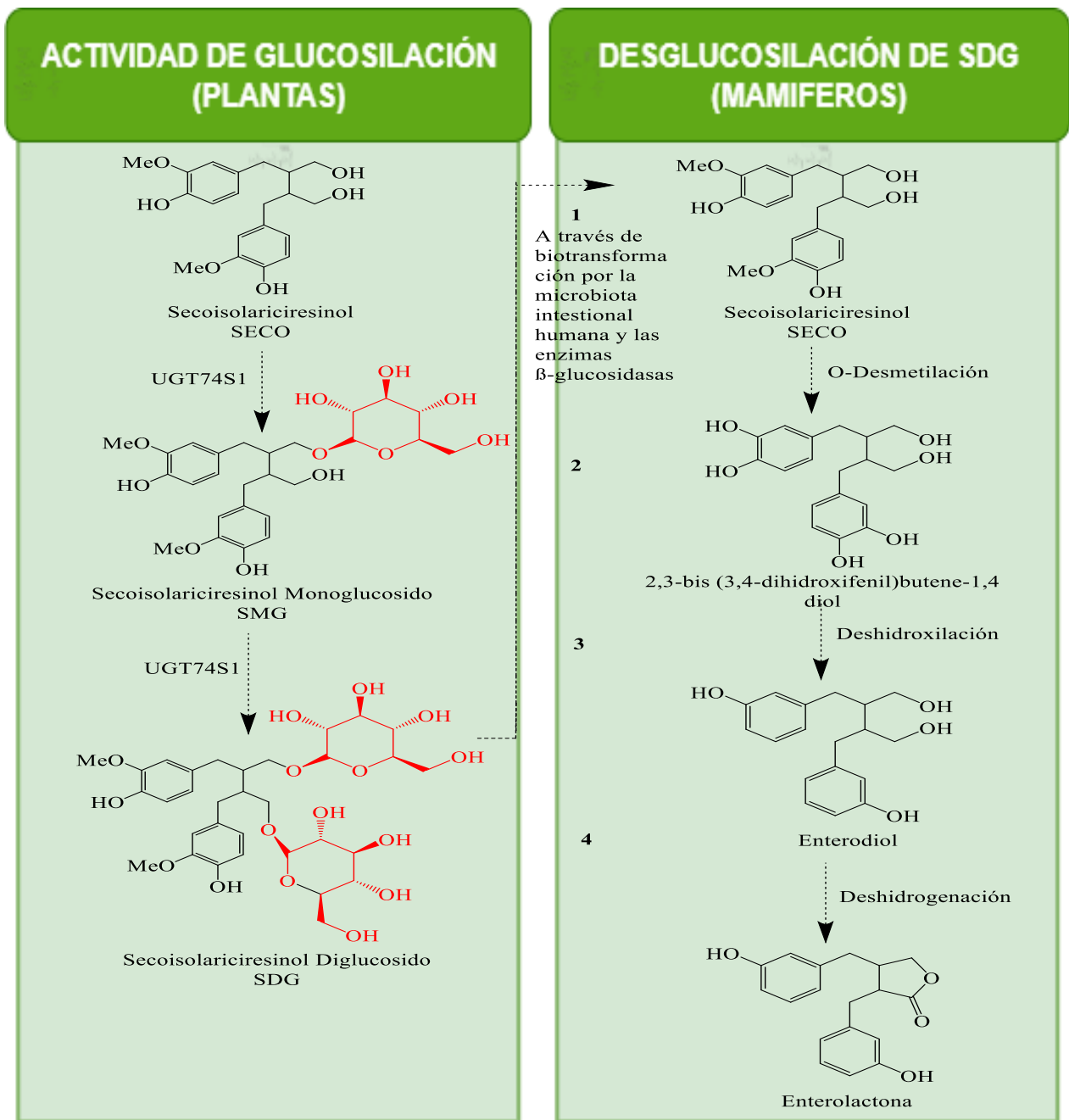
Es sabido que el estradiol tiene efectos proliferativos sobre células cancerígenas estrógeno-dependientes. Por lo cual, el efecto protector de estos compuestos frente al cáncer se la

atribuye a su capacidad para competir con el estradiol por los receptores de estrógenos. Con una actividad preferencial por el receptor de estrógeno beta (RE- $\beta$ ) e inhibiendo la actividad promotora de la proliferación celular del receptor de estrógeno- $\alpha$ . Así mismo enterodiol y enterolactona también han mostrado ser inhibidores de la aromatasa (una enzima que convierte androstenediona y testosterona en estrona y estradiol, respectivamente) (Izquierdo & Zarain, 2017). Por lo tanto, los efectos antiestrogénicos de estos compuestos son interesantes dado que podrían ayudar a reducir el riesgo de sufrir de aquellos tipos de cancer hormonodependientes como el cancer de mama, próstata o útero. De hecho, varios estudios epidemiológicos han relacionado la menor incidencia de estos canceres con una mayor ingesta o una dieta ricas en lignanos.

Hasta el momento ambas actividades parecen ser beneficiosas pero también hay que mencionar que existe la preocupación de que los fitoestrógenos, a través de sus propiedades débilmente estrogénicas puedan estimular el crecimiento de tumores ya existentes, ya que se ha observado que las isoflavonas (en particular la genisteína estimula el crecimiento de células de cáncer de mama sensibles al receptor de estrógenos) (Izquierdo & Zarain, 2017) y además se debe tener en cuenta que los fitoestrógenos derivados de plantas pueden ejercer efectos estrogénicos como antiestrogénicos sobre el metabolismo dependiendo, entre otros, de su concentración, concentraciones de estrógenos endógenos, tejido diana y género de las personas y su etapa de menopausia (Hameed, Rawat, & Meng, 2020).

Es importante resaltar que los lignanos considerados fitoestrógenos proceden de una transformación mediada por la microbiota intestinal ya que los precursores de enterodiol y enterolactona se encuentran en aquellos alimentos en los que son ingeridos en la dieta humana y estos pueden contenerlos como glucósidos (con glucosa) o aglicones (sin

glucosa). Debido a que la fuente más rica de lignanos en la dieta son las semillas de linaza, esta transformación se ha investigado exhaustivamente. En las semillas de linaza el lignano predominante es secoisolariciresinol (**figura 15**), el cual se encuentra en su forma glucosilada, es decir, secoisolariciresinol diglucosido. Por lo tanto, la planta hace todo el proceso de glucosilación mediante el sustrato secoisolariciresinol (SECO) y enzimas urinilglucosiltransferasas (UGT4S1) que catalizan la transferencia de monómeros de glucosa a SECO; dando lugar primeramente a secoisolariciresinol monoglucósido y posteriormente a través de la misma enzima (UGT4S1) cataliza nuevamente la transferencia de otra fracción de glucosa, dando origen a secoisolariciresinol diglucosido (Kezimana, Dmitriev, Kudryavtseva, Romanova, & Melnikova, 2018). El cual puede ser convertido a enterolactona mediante 4 reacciones metabólicas llevadas a cabo por varias bacterias intestinales. La primera reacción **(1)** ocurre después de la ingestión de secoisolariciresinol donde las fracciones de glucosa se hidrolizan en el intestino grueso y dan origen a la aglicona SECO **(2)** el cual mediante una desmetilación da lugar a un intermediario también conocido como dihidroxienterodiol, a partir de este punto se convierte en enterodiol por una deshidroxilación **(3)** y finalmente a enterolactona **(4)** mediante una deshidrogenación.



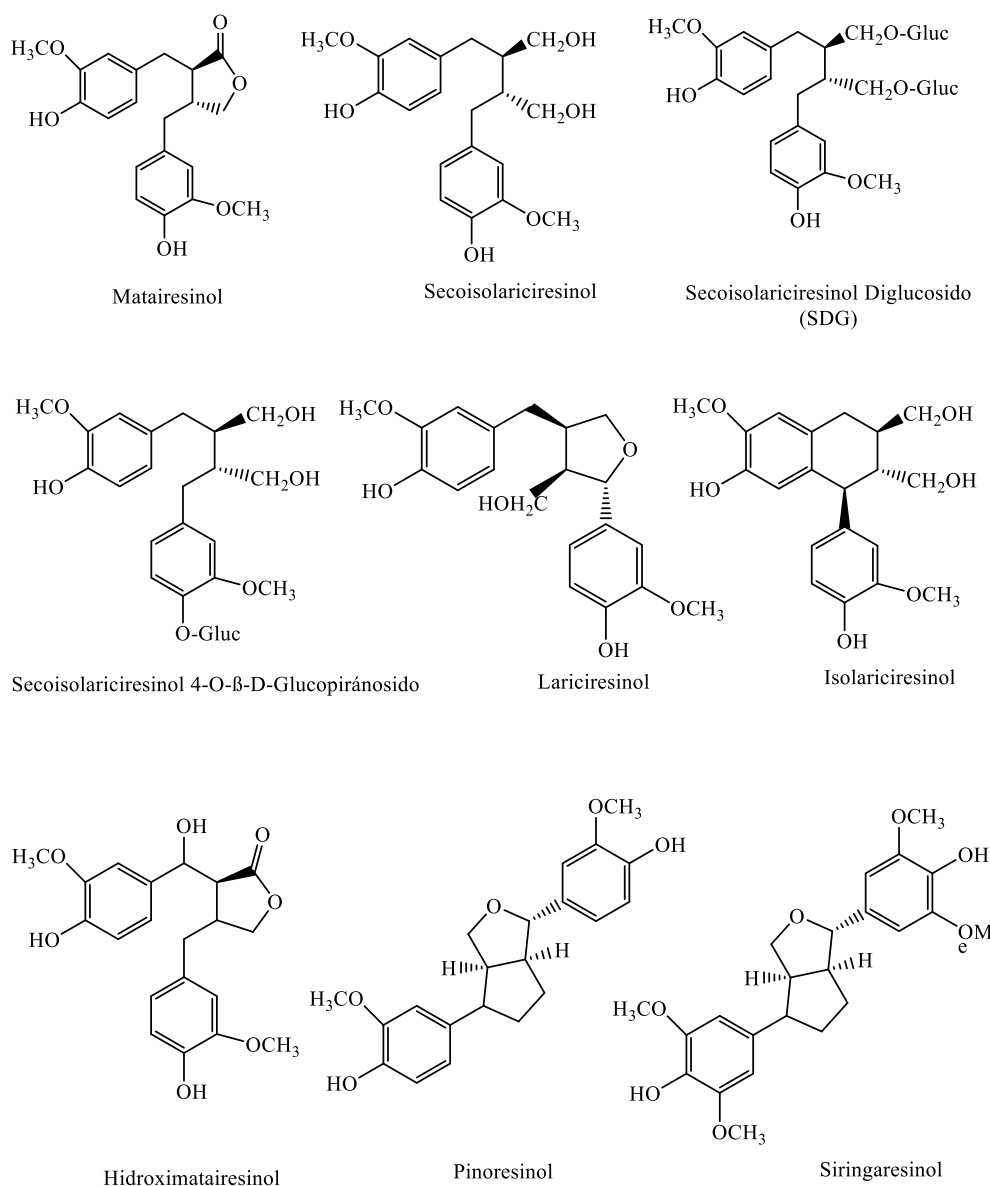
**Figura 15.** Biotransformación de secoisolariciresinol diglucosido (lignano vegetal) a (enterodiol y enterolactona) Tomado y adaptado de: (Chhillar, Chopra, & Ashfaq, 2020).

Debido a que estos dos compuestos se producen en el intestino grueso de lo humano y otros animales y no en plantas, por lo general se denominan lignanos de mamíferos o enterolignanos para distinguirlos de los lignanos de las plantas. Los lignanos de mamíferos



posee grupos hidroxilo fenólicos sólo en la posición *-meta* de los anillos aromáticos mientras que los lignanos vegetales lo poseen en la posición *-para* (Wang L.-Q. , 2002).

La transformación de lignanos vegetales por bacterias intestinales humanas es un proceso significativo. Se ha demostrado que muchos lignanos vegetales (**Figura 16**) ampliamente presentes en cereales, verduras, frutas y bayas, se metabolizan en el tracto digestivo de los seres humanos a enterolactona.



**Figura 16.** Precursores de enterolignanos. Tomado de: (Wang L.-Q. , 2002).

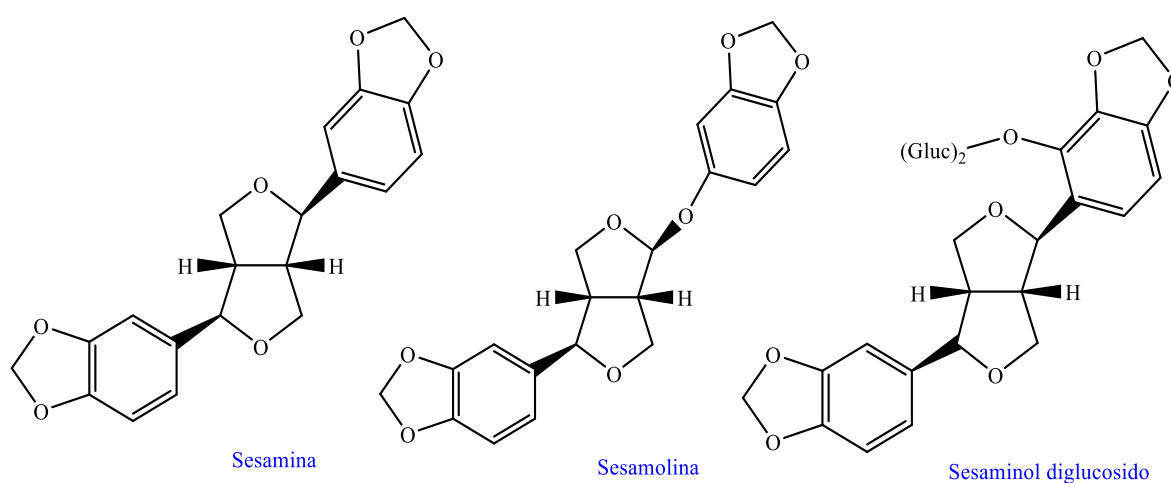
## 7.5 ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE

Los altos niveles de especies reactivas del oxígeno (ROS) responsables de centro radicales y no radicales como el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), radical superóxido ( $O_2^-$ ), radical hidroxilo ( $-OH$ ), radical peroxilo ( $ROO\cdot$ ) y la disminución simultánea de la defensa antioxidante celular son los principales culpables del estrés oxidativo (Kaur, Kumar, Kumar, Kaur, Dhillon, & Kaur, 2018) mediante el cual se puede dañar los lípidos, el ADN, los carbohidratos y las proteínas, además de contribuir al inicio y la patogénesis de muchas enfermedades humanas, incluidas las enfermedades neurodegenerativas, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el cáncer. En este contexto los polifenoles tienen importantes propiedades antioxidantes debido a la presencia de elementos estructurales como restos catecol y grupos hidroxilo, que están directamente implicados en la actividad antiradicalaria (Socrier, y otros, 2019)

Ahora se reconoce que los efectos de los polifenoles en la promoción de la salud son más amplios que su función antioxidante "básica". El control del envejecimiento y las enfermedades degenerativas por parte de los polifenoles también se ha relacionado con su capacidad para inhibir algunas enzimas como las ciclooxigenasas y la lipoxigenasa implicadas en la inflamación o la acetilcolinesterasa, asociadas con algunas enfermedades neurodegenerativas en las que el estrés oxidativo y la deficiencia colinérgica crean condiciones favorables para la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

Los lignanos vegetales, principalmente los que se encuentran en las semillas de linaza; secoisolariciresinol diglucosido. Semillas de sésamo; sesamina y sesamolina (Figura 17), se les atribuyen gran actividad antioxidante. Ya que en estas semillas se encuentran una alta proporción de aceites, siendo constituyente entre otros, el ácido linoleico (18:3) y ácido linolénico (18:3) que son poliinsaturados. Por lo tanto, son muy sensibles a la oxidación, sobre todo la inducida por la luz, calor, iones metálicos y especies reactivas del oxígeno, que generan

radicales libres y desencadenan reacciones químicas sucesivas que degradan la calidad del aceite. Produciendo sabores y olores generalmente denominados rancidez. Por lo cual estudios han demostrado que estos lignanos son componentes eficaces en la inhibición de la oxidación de los lípidos y estabilización del aceite (Hano, y otros, 2017) (AhmadDar, Kumar, & Arumugam, 2015). Otros lignanos presentes en el aceite de sésamo se le han atribuido una imponente actividad antioxidante, considerando él sésamo como una fuente importante de lignanos con potenciales actividades biológicas. En un estudio sesaminol diglucosido aislado a partir de semillas de sésamo negro desgrasada mostro actividad antioxidante *in vitro*, la cual se determinó utilizando ensayos de eliminación de radicales libres DPPH. Mostrando este lignano ser un eliminador potencial de radicales libres con un  $IC_{50}$  de 0,201 mg / mL (Nantarata, y otros, 2020).



**Figura 17.** Lignanos antioxidantes de las semillas de sésamo; sesamina, sesamol y sesaminol diglucosido

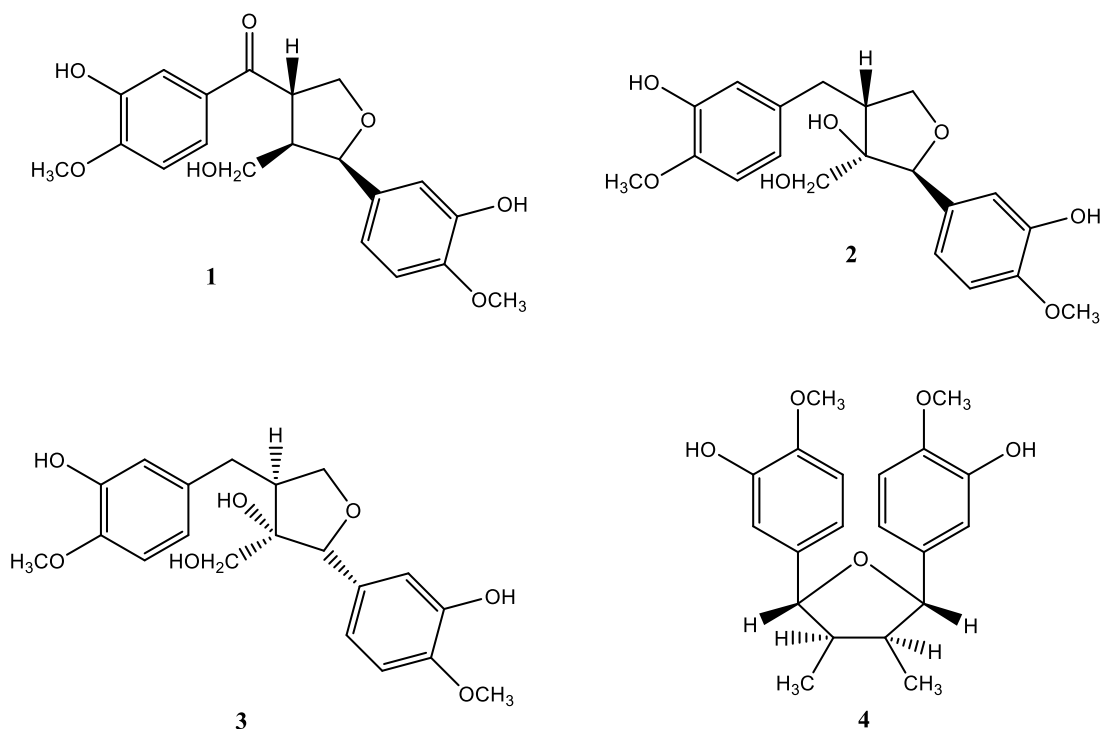
Por otra parte, hay evidencias sobre las propiedades antioxidantes de los lignanos y su papel para que reducir los factores de riesgo, principalmente sobre los mecanismos implicados en la aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares y procesos inflamatorios.

Por ejemplo, el secoisolariciresinol diglucosido en dosis muy bajas (15 mg / kg) suprimió el desarrollo de aterosclerosis hipercolesterolémica en un 73% y este efecto se asoció con la reducción del colesterol total sérico, el LDL y el estrés oxidativo y un aumento en los niveles de HDL (Prasad1 & Jadhav, 2016). La importancia de las propiedades antioxidantes de secoisolariciresinol sobre la inhibición de la peroxidación lipídica quedó evidenciada al notar en el tejido aórtico del animal modelo, que el producto de peroxidación lipídica (malondialdehído), fue menor en los animales alimentados con una dieta rica en colesterol y SDG que en los animales alimentados solamente con colesterol. Por lo tanto, SDG ralentizó la progresión de la aterosclerosis en el modelo animal. Así mismo, la sesamina también ha mostrado ser un inhibidor potente de aterosclerosis. En vista que esta enfermedad contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, también se ha investigado los efectos de estos lignanos dietéticos en la cardioprotección, mostrando ser potencialmente útil como agente terapéutico adyuvante para combatir la enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo (Dalibalta, Majdalawieh, & Manjikian, 2020).

No obstante, los enterolignanos; enterodiol y enterolactona. En virtud de poseer estructura polifenólica actúan como antioxidantes debido a capacidad de donación de hidrógeno. Este es otro posible mecanismo anticarcinogénico de los lignanos, especialmente en células que no expresan receptores de estrógenos.

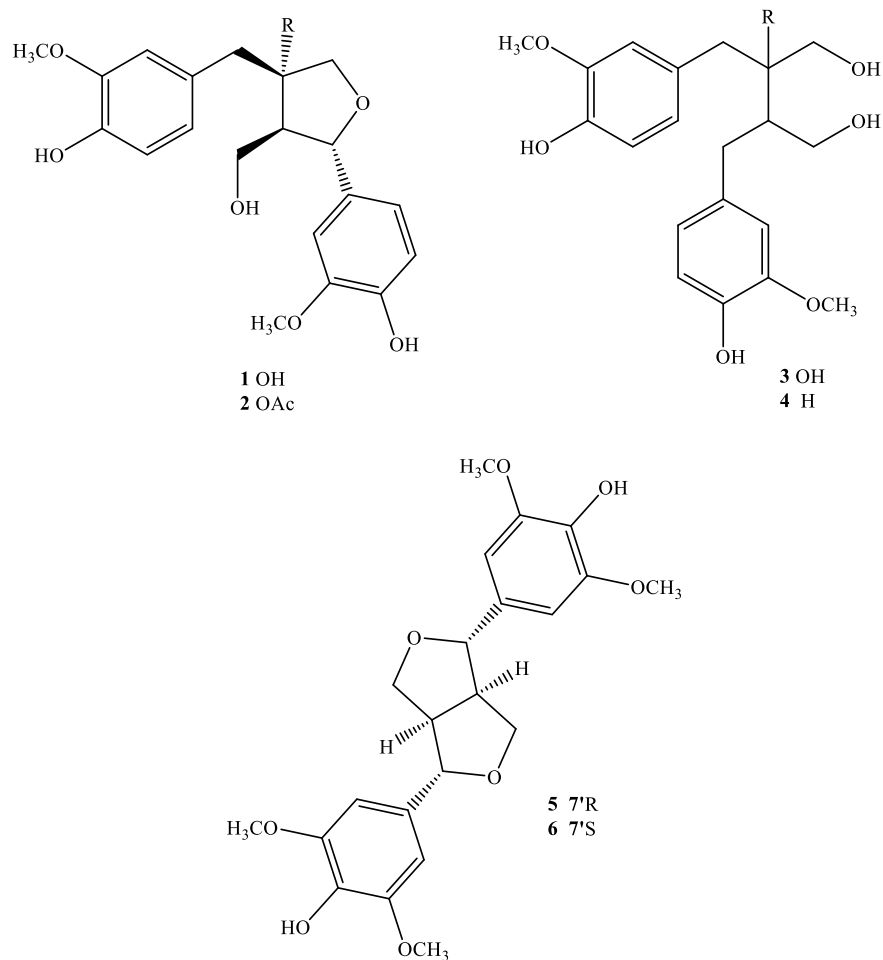
Una investigación de extractos de acetato de etilo de toda la planta *Syringa pinnatifolia* ha conducido al aislamiento de un nuevo lignano (**1**) junto con tres compuestos conocidos (**2-4**). A los cuales se evaluó la actividad antioxidante utilizando el ensayo DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo) y ácido L-ascórbico como referencia estándar. Los compuestos 2 y 3 fueron más activos, mostrando valores de IC<sub>50</sub> de 1,08 y 1,06 µg/mL respectivamente.

Lo cual podría explicarse por la presencia de grupos 8,9-dihidroxilo en sus estructuras (Wang, Wang, Bao, Han, & Ao, 2018).



**Figura 18.** Estructura de lignanos activos antioxidantes. 2 (7 $\alpha$ H, 8' $\beta$ H)-3,3',8 $\beta$ , 9-Tetrahidroxi-4,4'-dimetoxi-7,9'-epoxilignano, 3 Berchemol, 4 7-O-7'-Epoxilignano.

Un estudio fitoquímico del extracto etanólico de los rizomas de *Rubus idaeus* condujo al aislamiento de cinco nuevos lignanos junto con 13 compuestos conocidos, Todos los compuestos se le evaluó su actividad antioxidante *in vitro* mediante el ensayo DPPH utilizando etanol como control en blanco y Trolox como referencia positiva. Mostrando actividad de eliminación de radicales DPPH Los lignanos **1, 2, 3, 4,5** y **6** con valores de IC<sub>50</sub> de 39.02, 30.5, 29.62, 78.44, 21.31 y 26.50  $\mu$ g/mL respectivamente (Xu Y. , y otros, 2017).



**Figura 19.** Estructura de algunos lignanos antioxidantes conocidos. 1 Olivil, 2 Monoacetato de olivil, 3 Cicloolivil, 4 Secoisolariciresinol, 5 Siringaresinol, 6 Lirioresinol-A.

## 7.6 ACTIVIDAD CITOTOXICA

El cáncer es una de las enfermedades más mortales, que cobra millones de vidas en todo el mundo al año, ocupando el segundo lugar después de las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte (Yong Y. , Shin, Lee, & Lim, 2016).

Los compuestos activos de origen natural han surgido como fármacos eficaces para tratar el cáncer en el mundo. De hecho, las tres cuartas partes de estos medicamentos actualmente disponibles en el mercado mundial provienen de productos naturales o compuestos

derivados de productos naturales. (Kumar, y otros, 2020). Entre este amplio grupo de metabolitos secundarios con actividades citotóxicas, los lignanos siempre han sido objeto de gran interés.

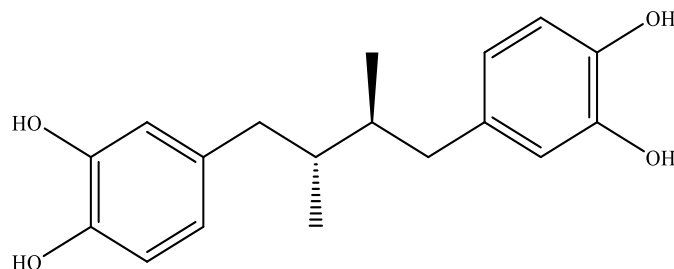
Las propiedades antitumorales de los lignanos han sido estudiadas desde tiempos antiguos, de hecho (Macrae & Towers, 1984) se encargaron de hacer una compilación de todos los lignanos con actividades biológica estudiados en los años anteriores a su publicación, documentado muchos lignanos con actividad antitumorales (**Figura 20**) entre los cuales se incluyó muchos lignanos ariltetrahidronaftalenos, mencionando solo unos pocos. La  $\alpha$ -peltantina,  $\beta$ -peltantina, picropodofilotoxina y epipodofilotoxina. Los cuales poseen una estructura análoga a la podofilotoxina además de dibencilciclooctenos como la esteganacina y esteganangina, que también posee una estructura muy similar a la colchicina un compuesto antitumoral de gran importancia farmacológica.





Desde entonces son numerosos los estudios en los cuales se ha reportado el aislamiento e identificación de lignanos en diferentes especies vegetales y su actividad anticancerígena contra una amplia gama de cánceres tanto *in vitro*/o *in vivo*. Es de destacar que diferentes subtipos estructurales de lignanos presentan esta actividad, a continuación algunos de estos.

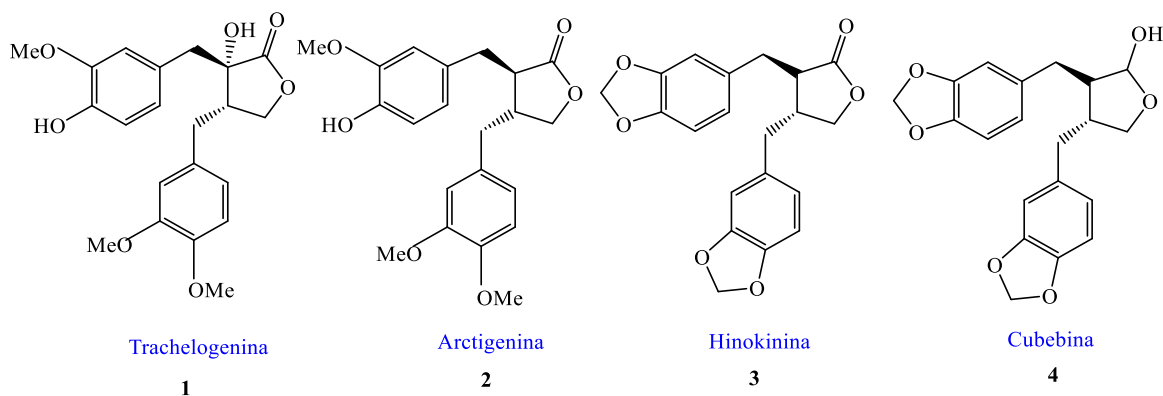
- **DERIVADO DIBENCILBUTANO**



**Figura 21.** Estructura del ácido norhidroguayaretico, un lignano Dibencilbutano activo contra el cancer.

El ácido nordihidroguayaretico (Masoprocol) aislado de la especie *Larrea tridentata* (Zygophyllaceae) está aprobado con el nombre comercial Actinex® y se usa como agente tópico para la queratosis actínica. Además se informa que este lignano se encuentra además en estudios de fase I y II contra el cáncer de próstata (Agarwal, Carcache, Addo, & Kinghorn, 2020).

- **DERIVADOS DE BUTIROLACTONA**



**Figura 22.** Lignanos derivados de butirolactona activos contra el cancer.

La (-) – trachelogenina (1) aislada de los tallos *Combretum fruticosum*, se le evaluó la actividad antitumoral frente a varias líneas celulares tumorales y no tumorales mediante el ensayo colorimétrico MTT. Encontrando que este lignano ejerce actividad antiproliferativa con valores de IC<sub>50</sub> para las líneas cancerígenas de leucemia (HL.60 = 32,4 μM), ovario (OVCAR-8 = 3,5 μM), colon (HCT-116, HCT-8 = 1,9, y 5,2 μM respectivamente), próstata (PC-3 = 15,0 μM) y cerebro (SF-295 = 0,8 μM) sin toxicidad para líneas celulares no tumorales (Moura, y otros, 2018) lo cual es importantes debido a que los compuestos anticancerígenos son pocos selectivos y tienen efectos tóxicos en células no cancerosas, afectando el pronóstico de vida en los pacientes.

Se observó que la (-) – arctigenina (2) aislada de las partes aéreas (hojas y flores) de *Centaurea diluta* tiene efectos citotóxicos moderados con valores de IC<sub>50</sub> para el melanoma (B16-F10 = 33 μM) y Glioma (Hs683 = 28 μM) (Zater, y otros, 2016).

En un estudio más reciente (Al-Sayeda, y otros, 2020) la arctigenina aislada de las hojas *Cupressus macrocarpa* también mostró una potente citotoxicidad con valores de IC<sub>50</sub> para las líneas celulares de carcinoma hepatocelular (HepG2 = 2,8 μg / mL) cáncer de mama (MDA-MB-231 = 1.1 μg / mL) y adenocarcinoma de pulmón (A549= 0,8 μg / mL).

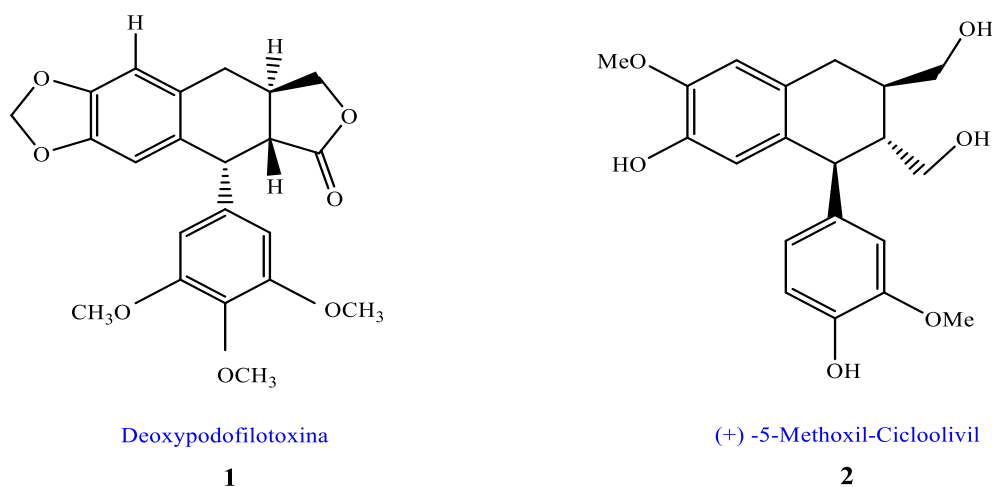
Por otra parte, la arctigenina mostro ser eficaz en el tratamiento de cáncer de mama triple negativo (TNBC) el cual parece ser el tipo de cáncer de mama más agresivo y difícil de tratar con mal pronóstico, los autores encontraron que disminuyó la proliferación e indujo la apoptosis en células TNBC y se cree que actúa inhibiendo el factor de transcripción STAT3. Las células TNBC altamente invasivas (MDA-MB-231 y MDA-MB-468) mostraron ser más sensibles a arctigenina con valores IC<sub>50</sub> de 0,787 y 0,283 μM respectivamente. Se reporta que la arctigenina para la realización de este estudio fue

comprada con una pureza hasta un 98% y la identidad del compuesto se verificó mediante resonancia magnética nuclear (Feng, y otros, 2017).

En otro estudio sobre la arctigenina, específicamente sobre los mecanismos moleculares de este metabolito se encontró que no indujo apoptosis en células de cáncer de mama con receptores de estrógenos (ER) positivos, sino que provocó la detención del ciclo G1 al disminuir los niveles de cíclica D1 sin efecto sobre la alteración de los niveles de CDK4. Por lo tanto, la arctigenina produce efectos inhibidores sobre el crecimiento de células de cáncer de mama ER positivas (Zhu, Shen, Yuan, Shao, Wang, & Liu, 2020).

La madera *Cinnamomum parthenoxylon* permitió el aislamiento de dos lignanos butirolactónicos (3) hinokinina y (4) cubebina, los cuales se le evaluó su actividad citotóxica contra células de leucemia humana HL-60 y U937, exhibiendo una fuerte inhibición hacia la proliferación de células con valores de IC<sub>50</sub> de 10,4 y 10,5 μM respectivamente en células de leucemia U937. (Adfa, Rahmad, Ninomiya, Yudha S., Tanaka, & Koketsu, 2016).

#### • ARILTETRAHIDRONAFTALENOS

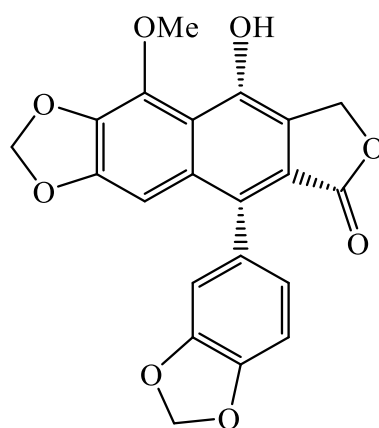


**Figura 23.** Lignanos ariltetrahidronaftalenos activos contra el cancer.

En un estudio se mostró que la desoxipodofilotoxina (DPPT) (1) es el constituyente químico de la raíz de *Anthriscus sylvestris* que ejerce actividad biológica en células de carcinoma de cuello uterino humano HeLa. Además se informó que desoxypodofilotoxina detiene el ciclo celular en la fase G2 / M antes de la apoptosis. Los mecanismos de acción de la DPPT implican la inhibición de la polimerización de tubulina, la desregulación de la expresión de ciclina A y ciclina B1 y la activación de las caspasas-3 y -7 (Yong Y. , Shin, Le, & Lim, 2009). Desoxypodofilotoxina aislada de *Cupressus macrocarpa* inhibió significativamente el crecimiento de líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-231) y cáncer de pulmón (A549) con IC<sub>50</sub> valores de 0,07 y 0,004 µg / mL, respectivamente, siendo mucho más potente que el fármaco usado clínicamente doxorrubicina con valores de IC<sub>50</sub> de 0,6 y 0,057 µg / mL (Al-Sayeda, y otros, 2020).

El lignano de tipo ariltetrahidronaftaleno (+)-5methoxy-cicoolivil (2) aislado de *Sanguisorba officinalis* exhibió una inhibición del crecimiento moderada frente a la línea celular MDA-MB-231 con un valor de IC<sub>50</sub> de 15,76 µM (Wang, y otros, 2018).

- **ARILNAFTALENOS**

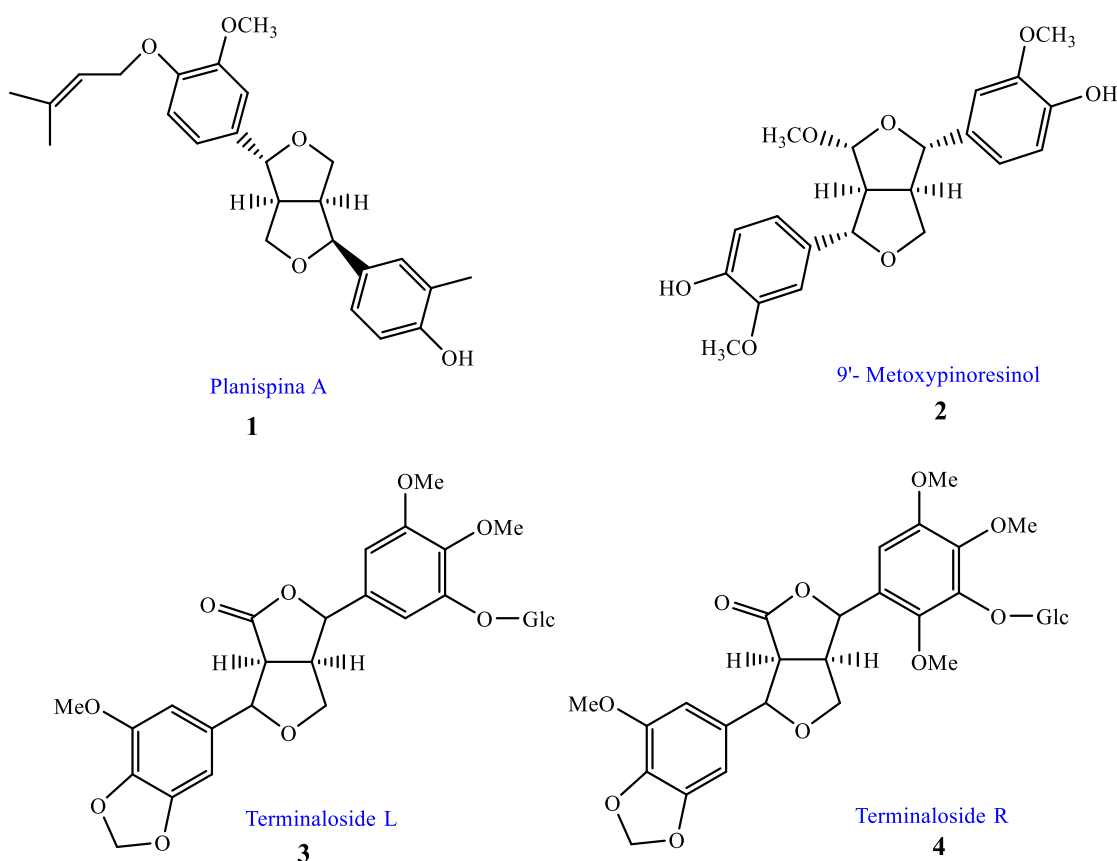


Cleistantoxina

**Figura 24.** Cleistantoxina, un lignano arildihidronaftaleno activo contra el cancer.

La Cleistantoxina aislada de los frutos de *Cleistanthus tonkinensis* se le evaluó la actividad citotóxica frente un panel de líneas celulares cancerosas Hep3B (líneas celulares de hepatoma humano), MCF7 (células de cáncer de mama humano), Pan C1 (líneas celulares de carcinoma epitelioide de páncreas) y A549 (células de adenocarcinoma de pulmón humano), mostrando citotoxicidad potente contra todas las líneas celulares con valores de IC<sub>50</sub> de 0,8, 0,03, 0,7, 0,5  $\mu$ M respectivamente (Nguyen, y otros, 2020).

- **FUROFURANOS**



**Figura 25.** Lignanos furofuranos activos contra el cancer.

De las raíces de *Zanthoxylum plasnispinum* se aisló varios lignanos furofuranicos a los cuales se evaluó su actividad frente a líneas de células tumorales humanas mediante en ensayo MTT, mostrando planispina A (**1**) efecto inhibitorios fuertes sobre el crecimiento

de las líneas celulares HL-60 (células de leucemia promielocítica humana) y PC-3. (Células de carcinoma de próstata humano) con valores de  $IC_{50}$  de 9,93 y 33,62  $\mu\text{g} / \text{mL}$  respectivamente.

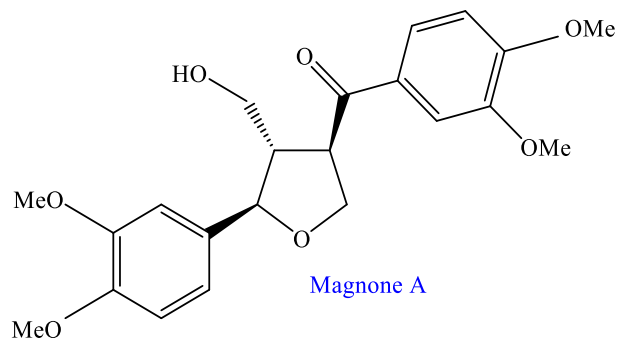
El 9'-metoxicpinoresinol (2) aislado de las hojas de *Calotropis gigantea* exhibió potente citotoxicidad contra cancerosa PANC-1 con valores de  $IC_{50}$  de 3,7  $\mu\text{M}$ . Para evaluar más a fondo el efecto del 9'-metoxicpinoresinol sobre la proliferación celular a una concentración no citotóxica, se realizó un ensayo de formación de colonias. Para ello se estudió el efecto sobre la morfología celular utilizando el ensayo de doble tinción con bromuro de etidio (EB) y naranja de acridina (AO). Las células de control mostraron una morfología intacta y exhibieron una fluorescencia verde brillante debido al tinte AO permeable a las células. Sin embargo, El tratamiento con 5  $\mu\text{M}$  y 10  $\mu\text{M}$  de 9'-Metoxicpinoresinol mostró un cambio marcado en la morfología de las células PANC-1, como el redondeo celular y la alteración de los orgánulos celulares y el aumento de la población de células emisoras de fluorescencia roja debido a la EB, indicativo de células moribundas (Nguyen, Dang, Nguyen, Nguyen, Awale, & Nguyen, 2017).

La investigación fitoquímica del extractos de EtOAc de hojas de *Terminalia citrina* ha revelado cinco nuevos monoglucósidos de lignanos de butirolactona, denominados terminalósidos L-P. Todos los aislamientos se probaron para determinar sus propiedades estrogénicas y / o antiestrogénicas utilizando las líneas celulares de cáncer de mama sensibles al estrógeno T47D y MCF-7. Todos los compuestos mostraron al menos un 50% de inhibición en ambas líneas celulares. Encontrando que a una concentración de 10 nM, el terminalosido L suprimió la proliferación en un 90% de células T47D potenciadas por Estradiol (E2) mientras que el terminalosido M mostró una actividad antiestrogénica del 90% contra las células MCF-7. Dado que los niveles elevados de estradiol aumentan el

riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, este estudio sugiere que el terminalosido L y el terminalosido M tienen potencial como compuestos principales para el desarrollo futuro de fármacos (Muhit, Umehara, & Noguchi, 2016).

- **EPOXILIGNANOS**

El extracto etanólico de las hojas y tallos de *Mitrephora sirikitiae* y la posterior separación por cromatografía, además de métodos espectroscópicos condujeron al aislamiento e identificación de Magnone A y otros constituyentes químicos; los cuales se le evaluó su actividad citotóxica mediante el ensayo de sulforrodamina B (SRB) frente a líneas de células cancerosas. Encontrándose magnone A posee efectos citotóxicos con valores de  $IC_{50}$  para leucemia linfocítica murina (P-388 = 8,96), el carcinoma epidermoide oral humano (KB= 20,55), el carcinoma de colon humano (HT-29= 27,67), cáncer de mama (MCF-7= 4,40), carcinoma de pulmón humano (A549=37,94). Mostrando baja toxicidad para células no cancerosas (Anantachoke, y otros, 2020).



**Figura 26.** Magnone A, un lignano epoxilignano activo contra el cancer

Por otra parte, en un estudio comparativo de la relación estructura-actividad de los epoxilignanos dietéticos y sus estereoisómeros.

**Tabla 4.** Estructura y presencia de Lignanos dietéticos.

<b>LIGNANO DIETETICO</b>	<b>ESTRUCTURA</b>	<b>PRESENCIA</b>
<b>Pinoresinol</b>	(7,9'; 7'9- diepoxilignano)	Frutas y verduras
<b>Lariciresinol</b>	(7,9'- diepoxilignano)	Frutas y verduras
<b>Verrucosina</b>	(7,7'- diepoxilignano)	Nuez Moscada (Myristica fragrans Houtt)

Se encontró que verrucosina presente en la nuez moscada es el epoxilignano dietético más citotóxico mostrando potente actividad citotóxica con valores de IC<sub>50</sub>, para las líneas celulares de cancer cervical humano (HELA= 6,6) y la actividad fue de aproximadamente un factor de 10 menos contra línea celular de leucemia (HL-60 =7,5)  $\mu$ M (Wukirsari, y otros, 2016).

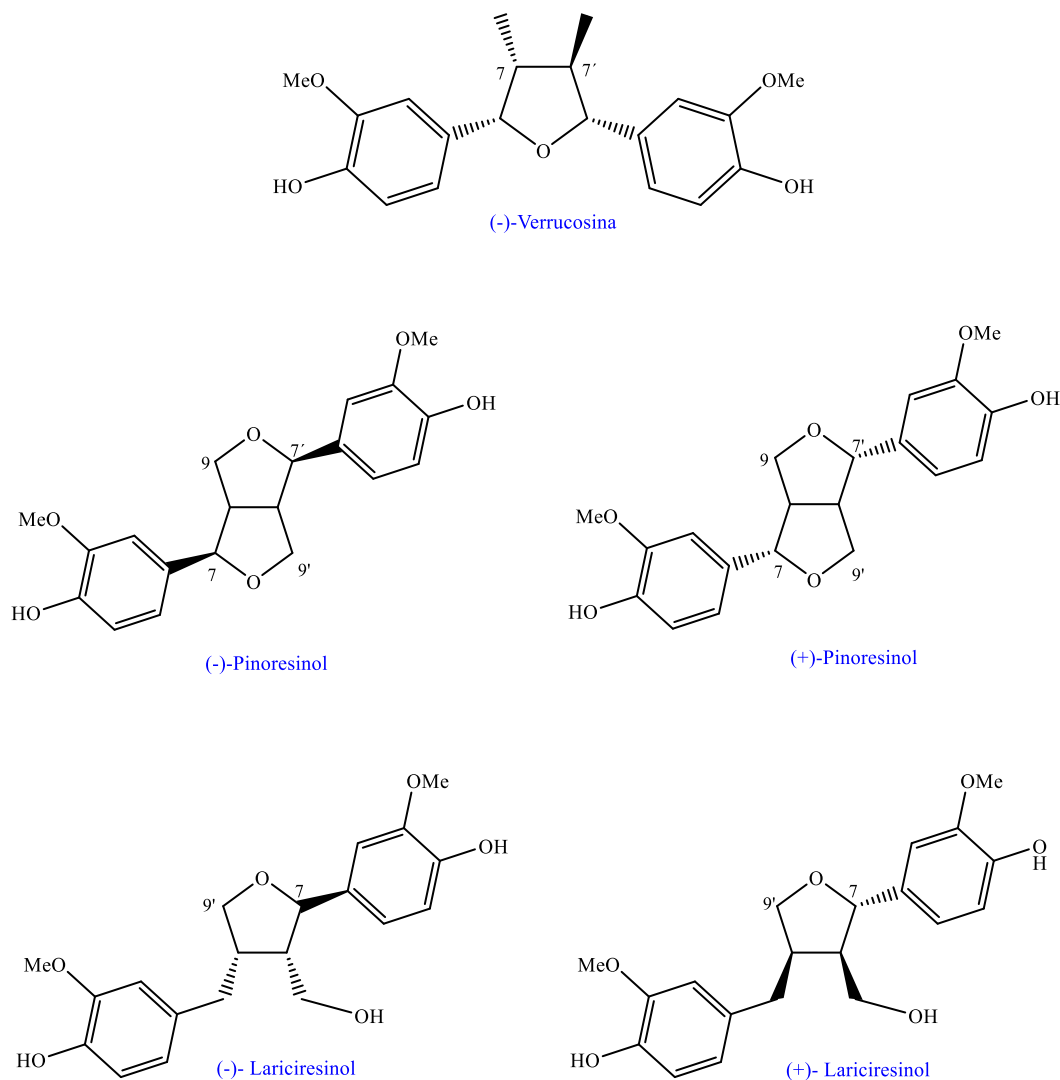
**Tabla 5.** Valores de IC<sub>50</sub> para las actividades citotóxicas de epoxilignanos dietéticos

<b>EPOXILIGNANOS</b>	<b>IC50 (<math>\mu</math>M)</b>	
	<b>HL-60</b>	<b>HELA</b>
<b>PINORESINOL</b>		
(+)- Pinoresinol	79	> 100 (48% Inhibición)
(-)- Pinoresinol	> 100 (11 % Inhibición)	> 100 (16% Inhibición)
<b>LARICIRESINOL</b>		
(+)- Lariciresinol	>100 (14% Inhibición)	>100 (48% Inhibición)
(-)- Lariciresinol	> 100 (3 % Inhibición)	>100 (7% Inhibición)
<b>VERRUCOSINA</b>	6,6	7,5

Además, teniendo en cuenta los valores de los isómeros de pinoresinol y lariciresinol podemos notar que la actividad biológica de los compuestos muchas veces es dependiente



de su estereoquímica. Por lo tanto, para poder llevar la aplicabilidad de lignanos a medicamentos y complementos alimentarios es necesaria una construcción de la relación entre la actividad biológica, la estructura y su estereoquímica.



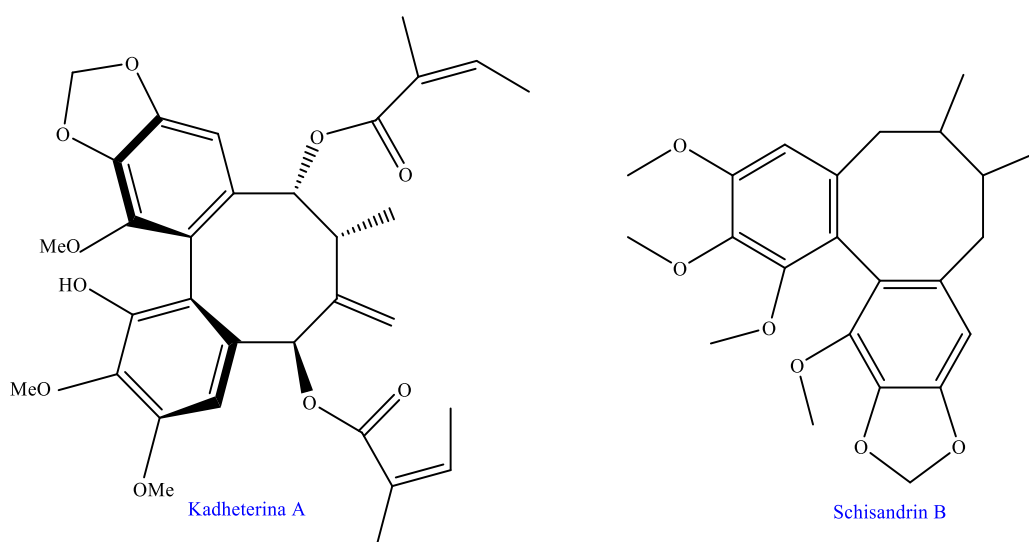
**Figura 27.** Estructura de verrucosina, un epoxilignano activo contra el cancer y estructura de los estereoisómeros de los lignanos dietéticos de pinoresinol y lariciresinol. Tomado de: (Wukirsari, y otros, 2016).

- **DIBENCILCICLOOCTENO**

En los tallos *Kadsura heteroclita* fue aislada e identificada un nuevo lignano denominado Kadheterina y otros constituyentes químicos, los cuales se le evaluó su actividad citotóxica frente a líneas de células tumorales humanas HL-60, SMMC-7721, A-549, MCF-7 y SW-

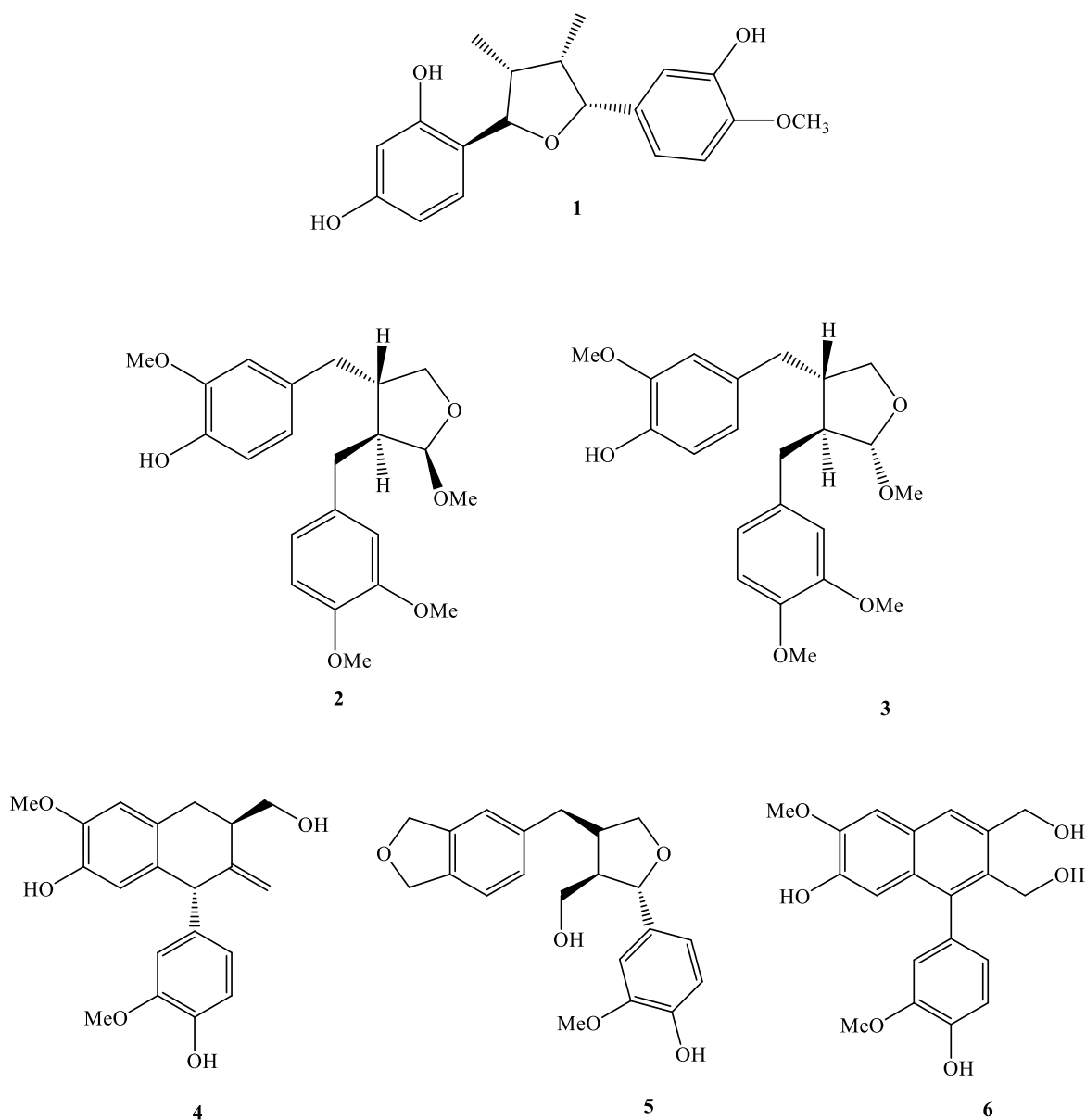
480 encontrándose que Kadheterina presento citotoxicidad moderada contra HL-60 con un valor de  $IC_{50}$  de 14,59  $\mu$ M (Luo, y otros, 2017).

Schisandrina B es uno de los derivados de dibenzociclooctadieno bioactivos más abundantes que se encuentran en el fruto de *Schisandra chinensis*, sus efectos anticancerígenos han sido demostrado a través de la inhibición de proliferación en células cancerosas de adenocarcinoma de pulmón, colangiocarcinoma, glioma, cancer gástrico y cancer de mama. Sin embargo, ninguno ha centrado sus estudios sobre el subtipo de cancer más agresivo, el cáncer de mama triple negativo. Por lo tanto, un estudio se encargó de llevar a cabo esta evaluación de la actividad encontrando que frente a este subtipo también inhibe el crecimiento induciendo la detención del ciclo celular y desencadenando la muerte apoptótica (Dai, y otros, 2018) .



**Figura 28.** Estructura de ejemplos seleccionados de dibencilciclooctenos activos contra el cancer.

## 7.7 ACTIVIDAD ANTIINFLAMATORIA



**Figura 29.** Estructura de ejemplos seleccionados de lignanos antiinflamatorios. Termitomenina A 1, (+) - 8'β, 8α, 9α-4'-hidroxi-3,3', 4,9-tetrametoxi-9,9'-epoxilignano 2, (-) - 8'β, 8α, 9β-4'-hidroxi-3,3', 4,9-tetrametoxi-9,9'-epoxilignano 3, Alashinol A-C 4, 5 y 6.

Un estudio fitoquímico sobre las frutas frescas de *Terminalia chebula var. tomentella* (Combretaceae) condujo al aislamiento de cinco nuevos lignanos.

Todos los compuestos aislados fueron evaluados para su actividad antiinflamatoria teniendo

en cuenta El % de inhibición en la producción de óxido nítrico (NO) como un indicador directo de la actividad antiinflamatoria. De todos estos nuevos lignanos, Termitomenina A (1) mostró actividad antiinflamatoria moderada a concentración de 50  $\mu$ M inhibió el 47,79 % la producción de NO (Zhang, Zhu, Wang, Yang, Yang, & Zhang, 2020).

Dos nuevos lignanos (2) y (3) fueron aislados de toda la hierba de *Anemone vitifolia*. Las estructuras se identificaron en base a un extenso análisis de datos además mediante ensayos *in vitro*, se evaluó la actividad antiinflamatoria de estos compuestos, lo cual se determinó teniendo en cuenta el cálculo en la producción de NO en células de macrófagos de ratón inducidas por lipopolisacáridos. Estas pruebas *in vitro* mostraron que estos compuestos exhibían una actividad antiinflamatoria prometedora con valores de  $IC_{50}$  de 5,82 y 8,62  $\mu$ M respectivamente (Mou, Wu, Hu, Wei, Li, & Li, 2020).

Una investigación fitoquímica de la corteza del tallo de *Syringa pinnatifolia* condujo al aislamiento y elucidación estructural de 4 nuevos lignanos denominados alashinol A-D, y otros lignanos ya conocido, todos estos compuestos se sometieron a evaluaciones *in vitro* de su efecto antiinflamatorio, los resultados mostraron que los compuestos 4, 5, 6 inhibieron la producción de NO en células RAW 264.7 inducida por lipopolisacárido (LPS) con sus  $IC_{50}$  valores de 60,9, 43,3 y 49,8 mM respectivamente.

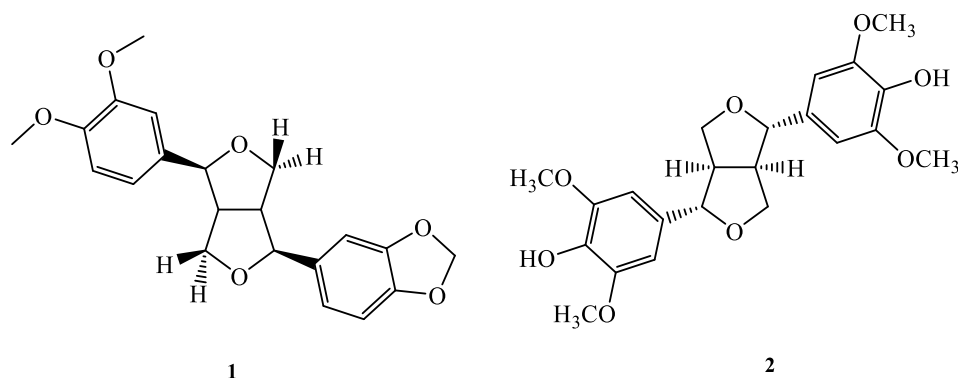
## **7.8 ACTIVIDAD ANTIPARASITARIA**

La enfermedad de chagas, causada por la infección por *Trypanosoma cruzi*, es una de las infecciones parasitarias más importantes de América Latina. Hasta la fecha no existe una vacuna para prevenir la infección por T.cruzi, y el tratamiento de esta enfermedad se basa en dos fármacos. Nifurtimox y benznidazol, que tienen una eficacia limitada y efectos secundarios graves. Así mismo, la leishmaniasis es un grupo de enfermedades causadas por

parásitos protozoarios, consideradas endémicas en 88 países de todo el mundo con más de 12 millones de personas que padecen la enfermedad.

Según la (OPS/OMS, 2019) Cinco países; Bolivia Brasil, Colombia, Paraguay y Perú son responsables de 93,6% de casos de leishmaniasis cutánea difusa. Considerada la más grave por causar complicaciones clínicas, discapacidades y mutilaciones. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos fármacos más eficaces y menos tóxicos para el tratamiento de estas enfermedades es un objetivo de investigación desafiante.

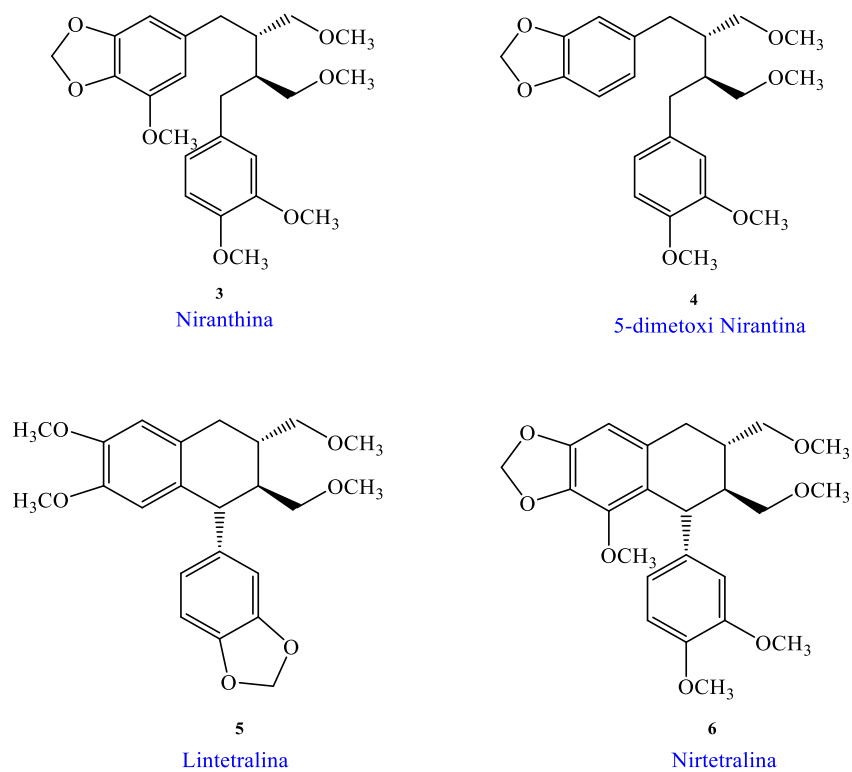
Se aisló un nuevo lignano furofurano (1) del extracto de acetato de etilo de hojas de *Piper jericense* colombiana con actividad contra *Trypanosoma cruzi*, el análisis microscópico electrónico mostró que el compuesto era activo ya que produjo notables alteraciones ultraestructurales en *T. cruzi* en todas las etapas del parásitos (epimastigote, amastigote y tripomastigote) con  $IC_{50}$ : 14,29  $\mu\text{g} / \text{mL}$  y presentó menor toxicidad que el fármaco de referencia, benznidazol (Bz). Además, este compuesto inhibió el proceso infeccioso y demostró ser activos en ratones infectados (García-Huertas, Olmo, Sánchez-Moreno, Domínguez, Chahboun, & Triana-Chávez, 2018) .



**Figura 30.** Estructura de lignanos furofuranos activos antiparasitarios. (1 *S*, 3a *S*, 4 *S*, 6a *S*) -1- (3', 4'-dimetoxifenil) -4- (3'', 4'' -metilendioxifenil) hexahidrofuro [3,4-c] furano 1 y (+) – siringaresinol 2.

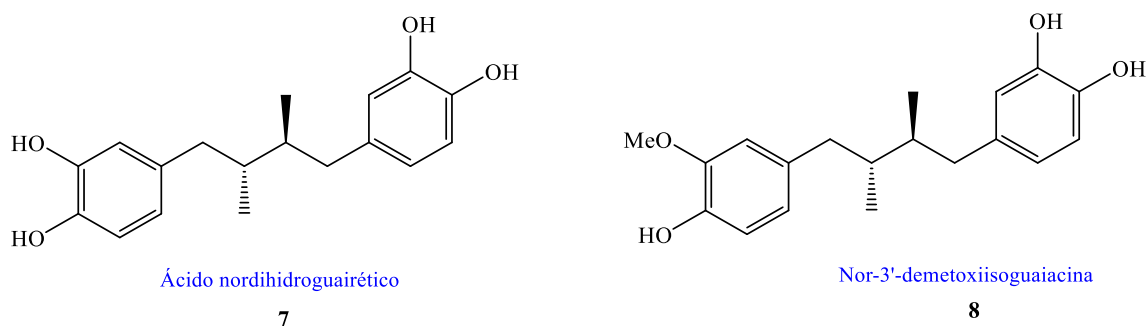
El estudio fitoquímico de las raíces de *Zanthoxylum tingoassuba* permitió la identificación por primera en las raíces de esta especie del lignano furofuránico (+) – siringaresinol (**2**) y otros fitoconstituyentes. Los cuales se le probaron su actividad antiparasitaria contra los parásitos *Leishmania amazonensis* y las formas epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*. Entrando que siringaresinol fue el compuesto más activo contra ambos parásitos con valores de IC<sub>50</sub> de 11,98µM y 7,55 µM respectivamente (Costa, y otros, 2018)

El extracto hexano-acetato de etilo de hojas de *Phyllanthus amarus* permitió el aislamiento de diez lignanos ya conocido, los cuales se le evaluó su antileishmanial y antitripanosomal, encontrándose que los lignanos **3**, **4**, **5**, y **6** mostraron efectos inhibitorios contra promastigotes *Leishmania amazonensis* con CE<sub>50</sub> de 56,34, 51,86, 23,57, y 43,27 µM respectivamente. Durante los ensayos de infección *in vitro*, el compuestos **4** redujo los amastigotes en un 91% a una concentración de 103,68 µM, mientras que **5** y **6** redujeron los amastigotes en aproximadamente un 84% a 47,5 y 86,04 µM, respectivamente. Los lignanos 4, 5 y 6 fueron más potentes en amastigotes intracelulares con CE<sub>50</sub> de 2,76, 8,30 y 15,83 µM, respectivamente, que en los promastigotes (Conrado, y otros, 2020) .



**Figura 31.** Lignanos dibencilbutano y tetrahidronaftalenos activos antiparasitarios.

Se aislaron dos lignanos derivado de dibencilbutano y cuatro ariltetrahidronaftalenos de *Larrea tridentata*, a los cuales se le evaluó su actividad antiparasitaria, encontrándose que los derivados de dibencilbutano; ácido nordihidroguayaretico (**7**) y la nor-3'-demetoxiisoguaiacina (**8**) fueron potentes contra *Giardia lamblia* y *Naegleria fowleri* con valores de IC<sub>50</sub> de 36, 38  $\mu$ M y 37, 38  $\mu$ M respectivamente, mostraron una mejor actividad que el fármaco actual miltefosina 54,5  $\mu$ M. (Bashyal, Li, Bains, Debnath, & LaBarbera, 2017).



**Figura 32.** Lignanos dibencilbutano antiparasitarios

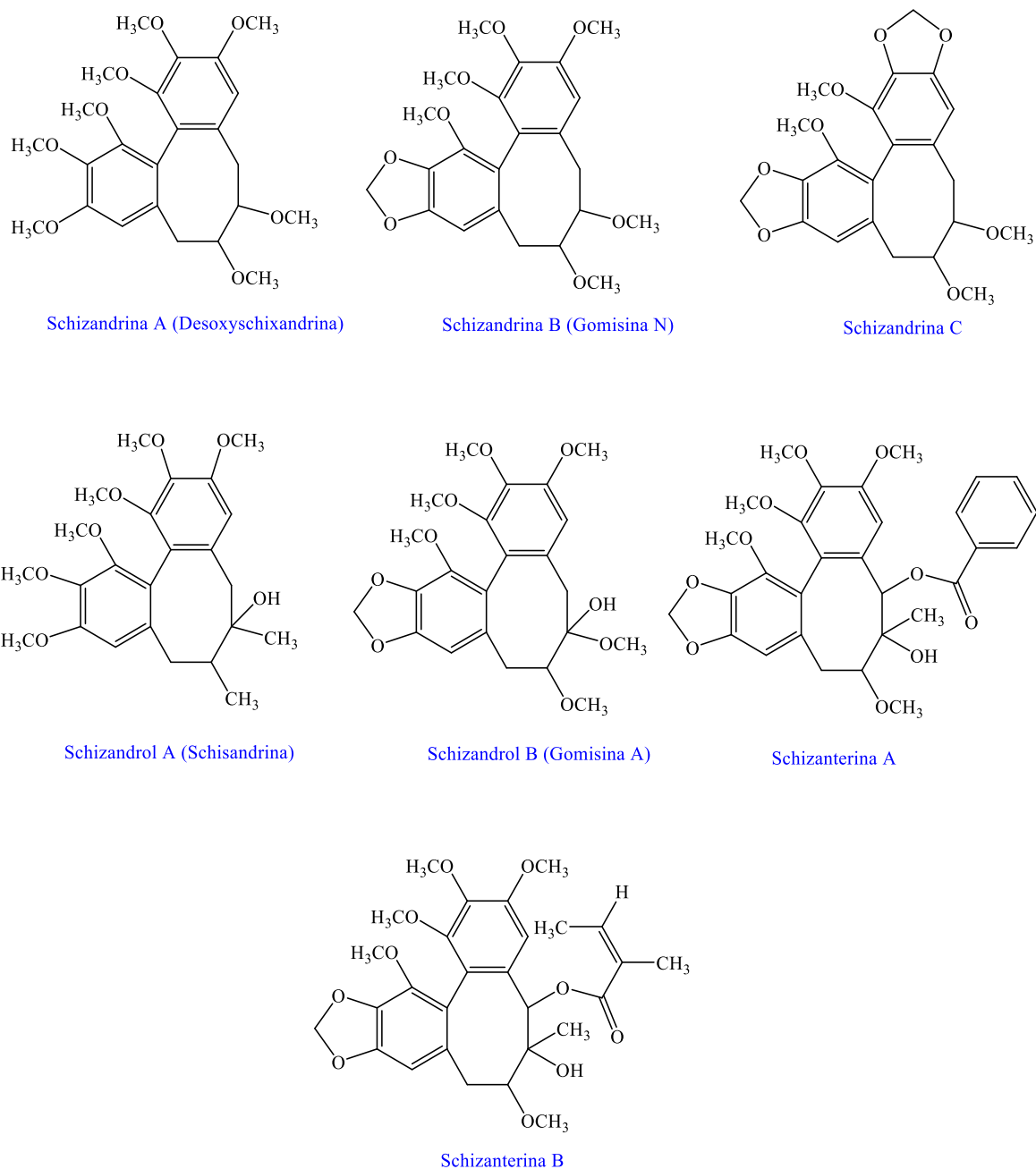
## 7.9 ACTIVIDAD HEPAPROTECTORA

La actividad hepatoprotectora es una característica bien conocida de los lignanos dibencilciclooctenos de los frutos de *Schisandra chinensis* y *Schisandra sphenanthera* los cuales minimizan los efectos hepatotoxicos inducidos por sustancias tales como el alcohol, el tetracloruro de Carbono, D-galantosamina y de fármaco analgésico y antipirético como el Acetaminofén y el Paracetamol ampliamente utilizado en el mundo. Aunque estos fármacos son seguros en dosis terapéuticas, la sobredosis de estos puede causar daño hepático grave, que se reconoce como una de las principales causas de m insuficiencia hepática aguda (IHA).

Los lignanos dibencilciclooctadienos que se informan como fitoquímicos activos de los frutos maduros de *Schisandra* son schizandrina A, schizandrina B, schizandrina C schizandrol A, schizandrol B, schizanterina A y schizanterina B. Debido a su actividad hepatoprotectora estos lignanos son de gran importancia farmacológica. En la actualidad se comercializa en china el bifendate (DDB) y el bicyclol que son análogos sintéticos de la schizandrina C, el compuesto más eficaz que se encuentra en los frutos de esta planta contra la lesión hepática. El bicyclol ha sido aprobado para el tratamiento de la lesión hepática en 2004 por la Administración de Drogas y Alimentos de China (CFDA) (Cui, Du, Liu, &



Rong, 2020). Y se ha exportado a países del sudeste asiático, como Vietnam, Myanmar y Corea del Sur (Zhu, Li, Fu, & Yu, 2019).



**Figura 33.** Lignanos dibencilciclooctenos con actividad hepatoprotectora.

## 8. CONCLUSIONES

Esta revisión cubrió gran parte de los estudios investigativos realizados en los últimos años acerca de los lignanos. Llevando a cabo la documentación de 66 de estos compuestos con bioactividades útiles. Abarcando su nombre y estructura, fuente de aislamiento y valores de  $IC_{50}$  con respecto a la actividad biológica estudiada. De manera que este trabajo podría ser utilizado como material de partida para conocer y explotar aún más este grupo de metabolitos secundarios.

Como se logró describir estos compuestos posee una plétora de actividades biológicas y un vasto potencial como líderes estructurales explotables en los diferentes campos de la química. Pero aún más en la química medicinal ya que son significativos los estudios en los cuales los lignanos se han caracterizado por ser muy buenos agentes anticancerígenos, antioxidantes, antibacterianos, estrogénicos, antiestrogénicos, antivirales, hepaprotectores, entre otros. Tanto *in vitro* como *in vivo*. Siendo de todas estas actividades, la anticancerígena más estudiada y con un gran progreso sustancial. De hecho, muchos de los fármacos anticancerígenos ya conocidos y comercializados que tienen como principio activo lignanos o derivados sintéticos de estos, están siendo sometidos a estudios clínicos frente a otros tipos de cáncer, mostrando estos metabolitos ser de gran aplicabilidad para hacer frente a esta enfermedad.

Por otra parte, el carácter dual de estos metabolitos para ofrecer actividades biológicas útiles, siendo compuestos derivados del metabolismo secundario de las plantas; lignanos vegetales, pero también como compuestos derivados del metabolismo humano; lignanos de mamíferos. Los convierte en un dominio con un gran potencial exploratorio, ya que se ha demostrado que estos últimos están implicados en muchos procesos relacionados con los

fitoestrógenos y su rol como “agentes quimiopreventivos” sobre todo en los cancer hormonadependientes, como el cancer de mama, próstata y útero. Por lo tanto se podrían encontrar más precursores enterolignanicos en planta y alimentos cuyas propiedades, biotransformación en el cuerpo humano y actividad biológica aún se desconocen.

Otro gran dominio exploratorio es su actividad antioxidante al efectuar la captación de radicales libre o mediante la inhibición de la peroxidación de lípidos, ya que estos compuestos han demostrado ser inhibidores competitivos de las lipoxidasas, que son enzimas directamente implicadas en la autoxidación de los ácidos grasos poliinsaturados. Por lo tanto, estos centran gran atención como aditivos alimenticios que eviten la oxidación de aceites y consecuentemente pardeamiento, pérdida de sabor, aparición de malos olores y rancidez de varios alimentos.

Para terminar, es muy evidente que las plantas proporcionan un gran número de lignanos con diversidades estructurales y bioactividades que respaldas su aplicabilidad como posibles fármacos para el tratamiento de diversos procesos infecciosos generados, por bacterias, hongos virus y parásitos pero es necesario dilucidar todos los posibles mecanismos de acción para así poder determinar una medicina basada en evidencias.

## 9. BIBLIOGRAFIA

- 1 Adfa, M., Rahmad, R., Ninomiya, M., Yudha S., S., Tanaka, K., & Koketsu, M. (2016). Antileukemic activity of lignans and phenylpropanoids of *Cinnamomum parthenoxylon*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 761-764.
- 2 Agarwal, G., Carcache, P. J., Addo, E. M., & Kinghorn, A. D. (2020). Current status and contemporary approaches to the discovery of antitumor agents from higher plants. *Biotechnology Advances*, 107337.
- 3 AhmadDar, A., Kumar, N., & Arumugam, N. (2015). An updated method for isolation, purification and characterization of clinically important antioxidant lignans – Sesamin and sesamolin, from sesame oil. *Industrial Crops and Products*, 201-208.
- 4 Al-Sayeda, E., Ke, T.-Y., Hwang, T.-L., Chen, S.-R., Korinek, M., Chen, S.-L., y otros. (2020). Cytotoxic and anti-inflammatory effects of lignans and diterpenes from *Cupressus macrocarpa*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 127127.
- 5 Anantachoke, N., Lovacharaporn, D., Reutrakul, V., Michel, S., Gaslonde, T., Piyachaturawat, P., y otros. (2020). Cytotoxic compounds from the leaves and stems of the endemic Thai plant *Mitrephora sirikitiae*. *Pharmaceutical Biology*, 490-497.
- 6 Asai, T., Matsukawa, T., Ishihara, A., & Kajiyama, S. (2016). Isolation and characterization of wound-induced compounds from the leaves of *Citrus hassaku*. *Revista de biociencia y bioingeniería*, 208-212.
- 7 Bai, M., Wu, L.-J., Cai, Y., Wu, S.-Y., Song, X.-P., Chen, G.-Y., y otros. (2016). One new lignan derivative from the *Combretum alfredii* Hance. *Natural Product Research*, 1022-1027.
- 8 Bashyal, B., Li, L., Bains, T., Debnath, A., & LaBarbera, D. V. (2017). *Larrea tridentata*: A novel source for antiparasitic agents active against Entamoeba. *PLoS enfermedades tropicales desatendidas*, 11 (8), e0005832.
- 9 Basu, P., & Maier, C. (2018). Phytoestrogens and breast cancer: In vitro anticancer activities of isoflavones, lignans, coumestans, stilbenes and their analogs and derivatives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 1648-1666.
- 10 Boluda, C. J., Duque, B., & Aragón, Z. (2005). Lignan(1): estructura y funciones en las plantas. *Revista de Fitoterapia*, 55- 68.
- 11 Boluda, C. J., Duque, B., Gulyas, G., Aragón, Z., Duque, A., & Diez, F. (2005). Lignan(2): Actividad Farmacológica. *Revista de Fitoterapia*, 135-148.

- 12 Boluda, C., Duque, B., Gulyas, G., Aragón, Z., Duque, A., & Diez, F. (2006). Lignanos (3): Enterolignanos y actividad estrogénica . *Revista de Fitoterapia*, 45-57.
- 13 Chhillar, H., Chopra, P., & Ashfaq, M. A. (2020). Lignans from linseed (*Linum usitatissimum L.*) and its allied species: Retrospect, introspect and prospect. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-23.
- 14 Cho, J. Y., Choi, G. J., Son, S. W., Jang, K. S., Lim, H. K., Lee, S. O., y otros. (2007). Isolation and antifungal activity of lignans from *Myristica fragrans* against various plant pathogenic fungi. *Pest Management Scienc*, 935–940.
- 15 Chun-Yu, C., Shu-Ying, L., Yan, Y., YIN, L., DI, P., LIU, H.-M., y otros. (2020). Candidate genes involved in the biosynthesis of lignan in *Schisandra chinensis* fruit based on transcriptome and metabolomes analysis. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 1-12.
- 16 Claramunt, R., Farrán, A., Lopez, C., Torralba, M., & Santa Maria, D. (2013). *Química Bioinorgánica* . Madrid: UNED.
- 17 Conrado, G., Grazzia, N., da Silva, A., Franco, C. H., Borsoi, C., Ramos, F., y otros. (2020). Prospecting and Identifying *Phyllanthus amarus* Lignans with Antileishmanial and Antitrypanosomal Activity. *Planta Medica*, 782-789.
- 18 Costa, R. S., Souza, O. P., Dias J, O. C., Silva, J. J., Hyaric, M. L., Santos, M. A., y otros. (2018). In vitro antileishmanial and antitrypanosomal activity of compounds isolated from the roots of *Zanthoxylum tingoassuiba*. . *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 551-558.
- 19 Cui, Q., Du, R., Liu, M., & Rong, L. (2020). Lignans and Their Derivatives from Plants as Antivirals. *Molecules*, 25 (1), 183.
- 20 Dai, X., Yin, C., Guo, G., Zhang, Y., Zhao, C., Qian, J., y otros. (2018). Schisandrin B exhibits potent anticancer activity in triple negative breast cancer by inhibiting STAT3. *Toxicology and applied pharmacology*, 110-119.
- 21 Dalibalta, S., Majdalawieh, A. F., & Manjikian, H. (2020). Health benefits of sesamin on cardiovascular disease and its associated risk factors. *Saudi Pharmaceutical Journal*.
- 22 Davin, L. B., Wang, H.-B., Crowell, A. L., Bedgar, D., Martin, D. M., Sarkanen, S., y otros. (1997). Stereoselective bimolecular phenoxy radical coupling by an auxiliary (dirigent) protein without an active center. *Science*, 362-367.
- 23 de Souza, J. J., Pereira, A., Jandú, J., da Paz, J., Crovella, S., dos Santos, M. T., y otros. (2017). *Commiphora leptophloeos* Phytochemical and Antimicrobial Characterization. *Frontiers in Microbiology*, 8 , 52.

- 24 Feng, T., Cao, W., Shen, W., Zhang, W., Gu, X. G., Tsa, H.-i., y otros. (2017). Arctigenin inhibits STAT3 and exhibits anticancer potential in human triple-negative breast cancer therapy. *Oncotarget*, 329–344.
- 25 García-Huertas, P., Olmo, F., Sánchez-Moreno, M., Domínguez, J., Chahboun, R., & Triana-Chávez, O. (2018). Activity in vitro and in vivo against Trypanosoma cruzi of a furofuran lignan isolated from *Piper jericóense*. *Experimental Parasitology*, 34-42.
- 26 Hameed, A. S., Rawat, P. S., & Meng, X. (2020). Biotransformation of dietary phytoestrogens by gut microbes: A review on bidirectional interaction between phytoestrogen metabolism and gut microbiota. *Biotechnology Advances*, 107576.
- 27 Hano, C., Corbin, C., Drouet, S., Quéro, A., Rombaut, N., Savoie, R., y otros. (2017). The lignan (+)-secoisolariciresinol extracted from flax hulls is an effective protectant of. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 1600219.
- 28 Hathway, D. E. (1962). The Lignans. In *Wood Extractives and their Significance to the Pulp and Paper Industries*, 159-190.
- 29 Hensel, A., Bauer, R., Heinrich, M., Spiegler, V., Kayser, O., Hempel, G., y otros. (2020). Challenges at the Time of COVID-19: Opportunities and Innovations. *Planta medica*, 86(10), 659.
- 30 Izquierdo, E., & Zarain, A. (2017). Mecanismos moleculares de los fitoestrogénos y su relación con el Cáncer . *Revista de Educación Bioquímica*, 101-110.
- 31 Kaur, V., Kumar, M., Kumar, A., Kaur, K., Dhillon, V. S., & Kaur, S. ( 2018). Potencial farmacoterapéutico de los fitoquímicos: implicaciones en la quimiopreención del cáncer y perspectivas futuras. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 564-586.
- 32 Kezimana, P., Dmitriev, A. A., Kudryavtseva, A. V., Romanova, E. V., & Melnikova, N. V. (2018). Secoisolariciresinol diglucósido de linaza y sus metabolitos: biosíntesis y potencial de nutraceuticos. *Frontiers in genetics*, 9, 641.
- 33 Kiyama, R. (2016). Biological effects induced by estrogenic activity of lignans. *Tendencias en ciencia y tecnología de los alimentos*, 186-196.
- 34 Kumar, G., Silva, B., Bharathi, K., Devi, A., Kumar, P., K, A., y otros. (2020). Synthesis and biological evaluation of Schizandrin derivatives as tubulin polymerization inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 127354.
- 35 Lee, H., Ji, J. R., Ryoo, Z. Y., Choi, M.-S., Woo, E.-R., & Lee, D. G. (2015). Antibacterial Mechanism of (–)-Nortrachelogenin in Escherichia coli O157. *Microbiología actual*, 48-54.

- 36 Luo, Y.-Q., Liu, M., Wen, J., Wang, W.-G. H.-N., Du, X., Pu, J.-X., y otros. (2017). Dibenzocyclooctadiene lignans from *Kadsura heteroclita*. *Fitoterapia*, 150-157.
- 37 Macrae, W. D., & Towers, G. H. (1984). Biological activities of lignans. *Phytochemistry*, 1207-1220.
- 38 MOSS, G. P. (2000). Nomenclature of Lignans and neolignans . *International union of pure and applied Chemistry*, 1493–1523.
- 39 Mou, L.-Y., Wu, H.-Y., Hu, L.-J., Wei, M., Li, J.-L., & Li, G.-P. (2020). Two new lignans from *Anemone vitifolia* Buch.-Ham. and their anti-inflammatory activity. *Phytochemistry Letters*, 133-135.
- 40 Moura, A., LiMA, K., Sousa, T., Marinha-Filho, J., Pessoa, C., y otros. (2018). In vitro antitumor effect of a lignan isolated from *Combretum fruticosum*, trachelogenin, in HCT-116 human colon cancer cells. *Toxicology in Vitro*, 129-136.
- 41 Muhit, M. A., Umehara, K., & Noguchi, H. (2016). Five furofuranone lignan glucosides from *Terminalia citrina* inhibit in vitro E2-enhanced breast cancer cell proliferation. *Fitoterapia*, 74-79.
- 42 Nantarata, N., Muellerb, M., Lin, W.-C., Luec, S.-C., Viernsteinb, H., Chansakaowa, S., y otros. (2020). Sesaminol diglucoside isolated from black sesame seed cake and its antioxidant, anti-collagenase and anti-hyaluronidase activities. *Food Bioscience*, 100628.
- 43 Nguyen, K. D., Dang, P. H., Nguyen, H. X., Nguyen, M. T., Awale, S., & Nguyen, N. T. (2017). Phytochemical and cytotoxic studies on the leaves of *Calotropis gigantea*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2902-2906.
- 44 Nguyen, L. H., Vu, Nam, V., Thi, D. P., Litaudon, M., Roussi, F., y otros. (2020). Cytotoxic lignans from fruits of *Cleistanthus tonkinensis*. *Fitoterapia*, 104432.
- 45 OPS/OMS. (2019). Informe de Leishmaniasis N° 7 - Marzo, 2019.
- 46 Ospanov, M., Leó, F., Janar, J., Khan, I. A., & Ibrahim, M. A. (2020). Challenges and future directions of potential natural products leads against 2019-nCoV outbreak. *Biología vegetal actual*, 100180.
- 47 Prasad1, K., & Jadhav, A. (2016). Prevention and Treatment of Atherosclerosis with Flaxseed-Derived Compound. *Current pharmaceutical design*, 214-220.
- 48 Rajalekshmi, D. S., Kabeer, F. A., Madhusoodhanan, A. R., Bahulayan, A. K., Prathapan, R., Prakasan, N., y otros. (2016). Anticancer activity studies of cubebin

- isolated from *Piper cubeba* and its synthetic derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1767-1771.
- 49 Ren, J.-l., Zhang, A.-H., & Wang, X.-J. (2020). Traditional Chinese medicine for COVID-19 treatment. *Pharmacological research*, 104743.
- 50 Sánchez-Elordi, E., Sterling, R. M., Santiago, R., de Armas, R., Vicente, C., & Legaz, M. E. (2020). Increase in cytotoxic lignans production after smut infection in sugar cane plants. *Revista de fisiología vegetal*, 244-153087.
- 51 Socrier, L., Quéro, A., Verdu, M., Song, Y., Molinié, R., Mathiron, D., y otros. (2019). Flax phenolic compounds as inhibitors of lipid oxidation: Elucidation of their mechanisms of action. *Food Chemistry*, 651-658.
- 52 Soleyman, S., Habtemariam, S., Rahim, R., & Nabavi, S. M. (2020). The what and who of dietary lignans in human health: Special focus on prooxidant and antioxidant effects. *Trends in Food Science & Technology*, 382-390.
- 53 Thompson, L. U., Boucher, B. A., Liu, Z., Cotterchio, M., & Kreiger, N. (2006). Phytoestrogen Content of Foods Consumed in Canada, including Isoflavones, Lignans, and Coumestan. *Nutrition and Cancer*, 54(2) 184-201,.
- 54 Valencia-Cuéllar, A., Marulanda-Sánchez, A.-P. L., Arango, L., & Calvache, J. A. (2020). Características de pacientes adultos con cáncer y su atención en el Hospital Universitario San José de Popayán, Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*, 80-87.
- 55 Wang, L.-N., Qin, L.-L., He, J.-L., Li, X.-H., Cao, Z.-X., Gu, Y.-C., y otros. (2018). Aryl-tetralin-type lignan isolated from *Sanguisorba officinalis*. *Journal of Asian natural products research*, 999-1004.
- 56 Wang, L.-Q. (2002). Mammalian phytoestrogens: enterodiol and enterolactone. *Journal of Chromatography B*, 289-309.
- 57 Wang, Q.-h., Wang, X.-l., Bao, B.-y., Han, J.-j., & Ao, W.-l.-j. (2018). Four Lignans from *Syringa pinnatifolia* and Their Antioxidant Activity. *Chemistry of Natural Compounds*, 18 - 21.
- 58 Wukirsari, T., Nishiwaki, H., Nishi, K., Sugahara, T., Kishira, T., Yamauchi, y otros. (2016). Effect of the structure of dietary epoxy lignan on its cytotoxic activity: relationship between the structure and the activity of 7,7'-epoxy lignan and the introduction of apoptosis by caspase 3/7. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 669-675.



- 59 Xin-Ya, X., Dong-Ying, W., Chuen-Fai, K., Yang, Z., Han, C., Kang-Lun, L., y otros. (2019). Anti-HIV lignans from *Justicia procumbens*. *Revista china de medicinas naturales*, 945-952.
- 60 Xu, Y. X., Li, L.-Z., Cong, Q., Wang, W., Qi, X.-L., Peng, Y., y otros. (2017). Bioactive lignans and flavones with in vitro antioxidant and neuroprotective properties from *Rubus idaeus rhizome*. *Revista de alimentos funcionales*, 160-169.
- 61 Xu, Y., Li, L.-Z., Cong, Q., Wang, W., Qi, X.-L., Peng, Y., y otros. (2017). Bioactive lignans and flavones with in vitro antioxidant and neuroprotective properties from *Rubus idaeus rhizome*. *Journal of Functional Foods*, 160-169.
- 62 Yang, R., Liu, H., Bai, C., Wang, Y., Zhang, X., Gu, R., y otros. (2020). Chemical composition and pharmacological mechanism of *Qingfei Paidu* Decoction and Ma Xing Shi Gan Decoction against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): In silico and experimental study. *Pharmacological research*, 104820.
- 63 Yong, Y., Shin, P. j., Le, J. H., & Lim, Y. (2009). Antitumor activity of deoxypodophyllotoxin isolated from *Anthriscus sylvestris*: Induction of G2/M cell cycle arrest and caspase-dependent apoptosis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 4367-4371.
- 64 Yong, Y., Shin, S. Y., Lee, Y. H., & Lim, Y. (2016). Estudios de actividad anticancerígena de cubebina aislada de *Piper cubeba* y sus derivados sintéticos. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 1767-1771.
- 65 Zálešák, F., Bon, D. J., & Pospíšil, J. (2019). Lignans and Neolignans: Plant secondary metabolites as a reservoir of biologically active substances. *Pharmacological Research*, 146, 104284.
- 66 Zater, H., Huet, J., Fontaine, V., Benayache, S., Stevigny, C., Duez, y otros. (2016). Chemical constituents, cytotoxic, antifungal and antimicrobial properties of *Centaurea diluta* Ait. subsp. algeriensis (Coss. & Dur.) Maire. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 554-561.
- 67 Zhang, H.-J., Rumschlag, E., Guan, Y.-F., Liu, K.-L., Wang, D.-Y., Li, W.-F., y otros. (2017). Anti-HIV diphyllin glycosides from *Justicia gendarussa*. *Phytochemistry*, 94-100.
- 68 Zhang, H.-J., Rumschlag-Booms, E., Guan, Y.-F., Wang, D.-Y., Liu, K.-L., Li, W.-F., y otros. (2017). Potent inhibitor of drug-resistant HIV-1 strains identified from the medicinal plant *Justicia gendarussa*. *Journal of Natural Products*, 1798–1807.

- 69 Zhang, X.-R., Zhu, H.-T., Wang, D., Yang, Z., Yang, C.-R., & Zhang, Y.-J. (2020). Termitomenins A–E: Five new lignans from *Terminalia chebula* var. *tomentella* (Kurz) C. B. Clarke. *Fitoterapia*, 104571.
- 70 Zhu, L., Shen, X.-B., Yuan, P.-C., Shao, T.-L., Wang, G.-D., & Liu, X.-P. (2020). Arctigenin inhibits proliferation of ER-positive breast cancer cells through cell cycle arrest mediated by GSK3-dependent cyclin D1 degradation. *Life Sciences*, 117983.
- 71 Zhu, P., Li, J., Fu, X., & Yu, Z. (2019). Schisandra fruits for the management of drug-induced liver injury in China: A review. *Phytomedicine*, 152760.