

Fitoestrógenos: biología vegetal y biología animal

Hemos considerado de especial interés la publicación de un resumen de la jornada de Clausura de las sesiones correspondientes a la Sección Catalana de Menopausia en la que participó como ponente el Prof. Josep Allué y cuya exposición estuvo relacionada con un tema de gran actualidad e interés como los fitoestrógenos.

Dra. Magda Durán

Unidad de Menopausia. Hospital Clínic. Barcelona

Josep Allué Creus

Doctor en Farmacia
Profesor Titular
de Biología Vegetal
Universitat Autònoma
de Barcelona

Introducción

El mundo vegetal se caracteriza por una inmensa riqueza de compuestos químicos, producto de una larga evolución que ha permitido seleccionar las especies más adaptadas a las condiciones ambientales reinantes.

Muchas de esas sustancias químicas tienen como función establecer las relaciones entre el vegetal y su entorno biológico, físico y químico.

El vegetal ha desarrollado protocolos de relación "social" que le permitan aprovechar el entorno o defenderse de él.

La especie humana ha consumido vegetales desde el inicio de sus orígenes evolutivos integrando en su metabolismo las sustancias químicas de los vegetales.

Algunas de esas sustancias tienen capacidades nutritivas y otras tienen otras capacidades. Esas otras capacidades corresponden a las llamadas sustancias bioactivas. Con ello el alimento presenta funciones más complejas que las puramente nutritivas.

Mecanismos de defensa de los vegetales superiores

Los vegetales superiores se defienden de los depredadores y patógenos con una batería de mecanismos físicos y químicos.

La defensa química incluye diversos mecanismos:

- Sabor desagradable.
- Efectos sobre el SNC (caso de la mayoría de alcaloides).
- Inhibición del metabolismo.
- Inhibición de procesos bioquímicos, en particular, mecanismos enzimáticos.
- Interacción hormonal, en particular, metabolismo hormonal reproductor.
- Otros varios, inhibición de la muda del depredador, atracción de depredadores del fitodepredador, mimetismo, etc.

Respuesta Hipersensitiva (RH) y Resistencia Sistémica Adquirida (RSA)

La respuesta defensiva del vegetal se presenta a diferentes niveles del organismo vegetal y con variada complejidad bioquímica.

La respuesta defensiva puede ser:

- inmediata y localizada (Respuesta Hipersensitiva), o
- adquirida y generalizada (Respuesta Sistémica Adquirida).

Defensa congénita continua

Los vegetales también presentan una respuesta defensiva continua sintetizando, y acumulando si es necesario, metabolitos secundarios en las partes de la planta sujetas a ser consumidas por los depredadores.

Correspondencia:
Josep Allué Creus

Universitat Autònoma
de Barcelona

E-mail: josepallue@uab.es

Biología de los fitoestrógenos

Definición de los fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos vegetales, no esteroídicos, que presentan acción estrogénica. En el vegetal forman parte de los mecanismos de defensa de éste frente a los herbívoros, mamíferos principalmente.

Distribución en los vegetales

La distribución de los fitoestrógenos es amplia en las Gramíneas y las Leguminosas ya que ambas familias son alimento habitual de los herbívoros.

Tanto las hojas, como los frutos y las semillas suelen contener altos niveles de fitoestrógenos defensivos.

Se encuentran en: soja, garbanzo, guisante, judía, trébol, alfalfa, lino. Y en granos íntegros de cereales, semillas, bayas y nueces.

Los glucósidos de isoflavonoides y los lignanos son convertidos por las bacterias intestinales en compuestos con acción estrogénica y antioxidativa.

Bioquímica vegetal de los fitoestrógenos

Naturaleza química

Los fitoestrógenos conocidos pertenecen a 2 grupos químicos incluidos en el amplio grupo de los derivados fenólicos o polifenoles. Los isoflavonoides y los lignanos.

También se incluyen derivados del resorcinol, incluyendo las lactonas. El representante de este grupo es el resveratrol, un estilbeno.

Isoflavonoides

Productos naturales de presencia prácticamente restringida a las Fabáceas. Tienen funciones defensivas en la planta.

En 1993 se conocían 910 isoflavonoides en las plantas (759 en Leguminosas) y 65 en microorganismos. Están divididos en 14 clases y 23 subclases.

El enzima clave en su biosíntesis es la isoflavona sintasa.

Los reconocidos como estrogénicos pertenecen a dos grupos:

- Isoflavonas
 - Daidzeina
 - Genisteina
 - Gliciteina
 - Formononetina
 - Biochanina A
- Cumestanos
 - Cumestrol

En el vegetal suelen encontrarse en forma de heterósidos que por hidrólisis ceden los compuestos antes indicados.

Lignanos

Productos naturales ampliamente distribuidos cuya función y distribución sugiere que son una de las primeras formas de defensa desarrolladas en las plantas vasculares.

Algunos, como podofilotoxina y enterodiol, tienen un importante papel en la quimioterapia y la prevención del cáncer.

El enzima clave de la biosíntesis de los lignanos es la (+)-pinoresinol/(+)-lariciresinol reductasa. El enzima ha sido clonado y su secuencia aminoácida tiene una fuerte homología con la isoflavona reductasa, enzima clave en la biosíntesis de las isoflavonas.

Son representantes con actividad estrogénica:

- Secoisolariciresinol (SECO)
- Matairesinol
- Ácido nordihidroguaiaretico (NDGA)
- Enterolactona (trigo)
- Enterodiol

Biosíntesis

Tanto isoflavonoides como lignanos son metabolitos cuya biosíntesis se inicia con la condensación de la eritrosa-4P y el fosfoenol-pirúvico procedentes de la fotosíntesis, siguiendo la vía shiquímico-corísmico-fenilalanina. Siendo esta vía metabólica la mayor productora de metabolitos usados en la defensa química vegetal.

Los isoflavonoides, incluidos en los flavonoides, tienen como precursor inmediato la isoflavona.

Los lignanos son intermediarios en la síntesis de la lignina, compuesto fenólico de gran importancia en la pared celular vegetal.

Actividad biológica en los animales

La actividad biológica de los isoflavonoides y lignanos sobre herbívoros ha mostrado los siguientes efectos:

- *Infertilidad* en ovejas (enfermedad del trébol), vacuno, ratones, codornices, marranas y guepardos (alimentados en cautividad con preparados ricos en fitoestrógenos).
- *Lesiones hepáticas* y alteraciones analíticas de la función hepática similares a los encontrados en mujeres que toman anticonceptivos orales de alta dosis.

Actividad terapéutica en los animales

Diversos estudios han mostrado acciones terapéuticas en animales de experimentación:

- Prevención del *cáncer mamario* en ratas.
- Reducción de los *triglicéridos* y el *colesterol* en suero de ratas.
- Prevención de la *pérdida ósea* en ratones.

Actividad terapéutica en los humanos

En los últimos años numerosos estudios han mostrado la actividad terapéutica de isoflavonoides y lignanos en humanos:

- Mejora de los síntomas *menopáusicos*.
- Reducción del riesgo de enfermedades *cardiovasculares*.
- Reducción de la *osteoporosis*.
- Actividad *antiproliferativa* en mama, colon, próstata.

- Protección hepática frente a alcohol.
- Actividad antivírica, bactericida y antimicótica.
- Acción antiinflamatoria.
- Acción antihipertensiva.
- Acción antimutagénica.

Mecanismos de acción

- Fijación a receptores estrogénicos: presentando mucha mayor afinidad por los receptores beta.
- Inhibición enzimática: inhibición de diversos enzimas.
 - Aromatasa.
 - Topoisomerasa II.
 - Kinasa ribosómica S-6.
 - Histidinkinasa.
 - Ornitindescarboxilasa (ODC).
 - Tirosinkinasa, a resaltar por la cascada de efectos en los que interviene esta enzima.
- Actividad antioxidante: disminuyendo la oxidación del LDL colesterol y actuando como antiradical.
- Otros: que incluyen varios procesos relacionados con la homeostasis celular del Calcio, la agregación plaquetaria, la conjugación de hormonas sexuales y la diferenciación celular y apoptosis.

Bibliografía recomendada

- Dixon RA, Steele CL. Flavonoids and Isoflavonoids-a gold mine for metabolic engineering. *Trends in Plant Science* 1999;4(10):394-9.
- Navarro MC, Beltrán E. Fitoestrógenos: Posibilidades terapéuticas. *Revista de Fitoterapia* 2001;1(3):165-80.
- Takara S, Ibrahim RK. Prenylated Isoflavonoids-an update. *Phytochemistry* 1995;38(5):1073-94.
- Zampieron E. Phytoestrogens: A Plant Defensive Strategy?. *Journal of Naturopathic Medicine* 1997;2(1).