

# rdf

## Revista de Fitoterapia



ÓRGANO OFICIAL



### SUMARIO

- 
- 99 Editorial
- 
- 101-113 El uso de las isoflavonas para el alivio de los síntomas vegetativos de la menopausia: una revisión de las evidencias  
Estanislao Beltrán Montalbán, M<sup>º</sup> Concepción Navarro Moll
- 
- 115-124 Actividad de un extracto de equinácea purpúrea frente a los virus de la influenza H1N1, H5N1 y H7N7  
Stephan Pleschka, Michael Stein, Roland Schoop, James B Hudson
- 
- 127-131 A raíz de pelargónio  
António Proença da Cunha, Odete Rodrigues Roque
- 
- 133-145 Aspectos botánicos y farmacológicos del género *Sideritis*  
Elena González Burgos, M<sup>ª</sup> Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado, Olga M. Palomino Ruiz-Poveda, M<sup>ª</sup> Emilia Carretero Accame
- 
- 147-155 Diterpenos en inflamación: las Labiadas como paradigma  
Marta Marín, Mireia Tomàs, Salvador Mañez
- 
- 157-164 Grupo de medicina tradicional totonaca *Tuwan*. Su aporte a la atención de la salud en el municipio de Zozocolco de Hidalgo, Veracruz (México)  
Cecilia Lorméndez López, Silvia del Amo Rodríguez
- 
- 165-171 Hemeroteca  
Ester Risco Rodríguez
- 
- 173-174 Biblioteca
- 
- 175-177 Reseña de congresos
- 
- 178-179 Congresos, reuniones, actividades
- 
- 181 Sociedad Española de Fitoterapia
- 
- 182 Asociación Mexicana de Fitoterapia
- 
- 183 Sociedad Chilena de Fitoterapia
- 
- 184 Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia
- 
- 185 Associação Brasileira de Fitoterapia
- 
- 187 Instrucciones para los autores

## Director editorial

Bernat Vanaclocha Vanaclocha

## Editor científico

Salvador Cañigual Folcará

## Consejo de redacción

Luis I. Bachiller Rodríguez  
*Sociedad Asturiana de Fitoterapia · Oviedo*

Arnaldo L. Bandoni  
*Universidad de Buenos Aires · Argentina*

Salvador Cañigual Folcará  
*Universidad de Barcelona*

José Luis Fresquet Febrer  
*Universidad de Valencia*

Juan I. Güenechea Salazar  
*Farmacéutico Comunitario · Bilbao*

Mahabir P. Gupta  
*Universidad de Panamá*

Antonio J. Lapa  
*Universidad Federal de Sao Paulo · Brasil*

Ana Paula Martins  
*Universidade de Coimbra · SPFito · Portugal*

Miguel Morales Segura  
*Universidad de Chile · Sochifito · Chile*

M<sup>a</sup> Concepción Navarro Moll  
*Universidad de Granada*

Ester Risco Rodríguez  
*Universidad de Barcelona*

Erika Rivera Arce  
*Asociación Mexicana de Fitoterapia · México*

Diego Rivera Núñez  
*Universidad de Murcia*

Ligia Salgueiro  
*Universidade de Coimbra · SPFito · Portugal*

Antonio Carlos Siani  
*Fundação Oswaldo Cruz · ABRAFITO · Brasil*

Bernat Vanaclocha Vanaclocha  
*Médico Fitoterapeuta · Carlet (Valencia)*

Roser Vila Casanovas  
*Universidad de Barcelona*

Francisco Zaragoza García  
*Universidad de Alcalá de Henares*

## Secretaría editorial, administración, publicidad

CITA Publicaciones y Documentación, S.L.  
Na Jordana, 11  
46240 Carlet (Valencia) · España  
Tel.: 96 299 32 39  
cita@fitoterapia.net · www.fitoterapia.net  
www.medicina-naturista.net · www.homeopatia.net

## Suscripciones

EDICIONES ROL  
C/ Sepúlveda, 45-47, Esc. B, Entlo. 2<sup>a</sup>  
08015 Barcelona  
Tel. 93 200 80 33 · Fax 93 200 27 62  
rol@e-rol.es · www.e-rol.es

## Diseño, maquetación e impresión

www.denou.com

Depósito legal V-490-2000 · ISSN 1576-0952

La Revista de Fitoterapia está indexada en el IME (Índice Médico Español), en Latindex, en la Base de Datos ICYT de Ciencia y Tecnología, en la Base de Datos IBECs (Biblioteca Nacional de Ciencias de la Salud), Ulrich's Periodicals Directory y EMBASE (Excerpta Medica Database).

Queda prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos de esta publicación sin permiso de la editorial.

Los autores son los responsables de las opiniones vertidas en sus artículos.

La publicación de mensajes publicitarios no presuppone la conformidad de la editora con las informaciones ofrecidas, ni una recomendación de su uso frente a otros productos.

[www.fitoterapia.net/revista/revista.php](http://www.fitoterapia.net/revista/revista.php)

99	Editorial
101-113	El uso de las isoflavonas para el alivio de los síntomas vegetativos de la menopausia: una revisión de las evidencias O uso de isoflavonas para alívio dos sintomas vegetativos da menopausa: uma revisão das evidências The use of isoflavones for relief of the vegetative symptoms of menopause: a review of the evidence Estanislao Beltrán Montalbán, M <sup>a</sup> Concepción Navarro Moll
115-124	Actividad de un extracto de equinácea purpúrea frente a los virus de la influenza H1N1, H5N1 y H7N7 Actividade de um extracto de equinácea purpurea contra os vírus da gripe H1N1, H5N1 e H7N7 Activity of an extract of purple cornflower against the influenza virus H1N1, H5N1 and H7N7 Stephan Pleschka, Michael Stein, Roland Schoop, James B Hudson
127-131	A raiz de pelargónio La raíz de pelargonio The pelargonium root António Proença da Cunha, Odete Rodrigues Roque
133-145	Aspectos botánicos y farmacológicos del género <i>Sideritis</i> Aspectos botânicos e farmacológicos do género <i>Sideritis</i> The genus <i>Sideritis</i> : botanical and pharmacological aspects Elena González Burgos, M <sup>a</sup> Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado, Olga M. Palomino Ruiz-Poveda, M <sup>a</sup> Emilia Carretero Accame
147-155	Diterpenos en inflamación: las Labiadas como paradigma Diterpenos em inflamação: as Labiadas como paradigma Diterpenes in inflammation: Labiatae as paradigm Marta Marín, Mireia Tomàs, Salvador Mániz
157-164	Grupo de medicina tradicional totonaca <i>Tuwan</i> . Su aporte a la atención de la salud en el municipio de Zozocolco de Hidalgo, Veracruz (México) Grupo de medicina tradicional Totonaca <i>Tuwan</i> . Sua contribuição para a saúde no município de Zozocolco Hidalgo, Veracruz (México) Group of Totonacan traditional medicine <i>Tuwan</i> . Its contribution to health care in the municipality of Zozocolco Hidalgo, Veracruz (Mexico) Cecilia Lorméndez López, Silvia del Amo Rodríguez
165-171	Hemeroteca Ester Risco Rodríguez
173-174	Biblioteca
175-177	Reseña de congresos
178-179	Congresos, reuniones, actividades
181	Sociedad Española de Fitoterapia
182	Asociación Mexicana de Fitoterapia
183	Sociedad Chilena de Fitoterapia
184	Sociedade Portuguesa de Fitoquímica e Fitoterapia
185	Associação Brasileira de Fitoterapia
187	Instrucciones para los autores



FIGURA 1. *Lavandula dentata* L. Foto: Gabriel Máñez.

## Diterpenos en inflamación: las Labiadas como paradigma

Marta Marín  
Mireia Tomàs  
Salvador Máñez \*

---

Departament de Farmacologia  
Facultat de Farmàcia  
Universitat de València  
Av. Vicent Andrés Estellés s/n  
46100 Burjassot  
Tel.: 963544974. Fax: 963544943  
manez@uv.es

### Resumen

Esta revisión trata esencialmente sobre los diterpenos antiinflamatorios procedentes de especies de Labiadas. Se estudian las publicaciones posteriores a 2002 referentes a los cuatro tipos estructurales más importantes en esa familia: labdano, abietano, pimarano y kaurano. Además se incluyen algunas moléculas interesantes obtenidas de especies de diferente origen taxonómico. De entre los mecanismos implicados destaca la inhibición del metabolismo del ácido araquidónico a través de ciclooxigenasas y lipoxigenasas, así como el freno a la producción de NO o citocinas. Adicionalmente se ha descrito para algunos principios el aumento de la expresión de hemo-oxigenasa 1. Algunos de los géneros botánicos mejor representados son *Lavandula*, *Isodon*, *Rosmarinus* y *Sideritis*.

### Palabras clave

Diterpenos, Inflamación, Lamiáceas.

\*Autor para la correspondencia

## Diterpenos em inflamação: as Labiadas como paradigma

### Resumo

Esta revisão aborda essencialmente os compostos diterpénicos com acção anti-inflamatória de espécies de labiadas. Estudaram-se as publicações posteriores a 2002 relativamente aos quatro tipos estruturais principais existentes na família: labdano, abietano, pimarano e caurano. Foram também incluídas na revisão algumas moléculas interessantes, derivadas de espécies de origem taxonómica diferente. De entre os mecanismos de acção envolvidos, destacam-se a inibição do metabolismo do ácido araquidónico, através de ciclo-oxigenases e lipoxigenases, assim como a inibição de produção de NO e citocinas. Além disso, foi descrito para algumas destas moléculas o aumento da expressão de heme oxigenase 1. Alguns dos géneros botânicos mais representados são *Lavandula*, *Isodon*, *Rosmarinus* e *Sideritis*.

### Palavras-chave

Diterpenes, Inflammation, Lamiaceae.

### Introducción

Puede que glosar la importancia de las Labiadas (Lamiáceas) en fitoterapia sea un lugar común. Por descontado que en la flora ibérica sobran especies de enjundia como tomillos, salvias, mentas o lavandas (FIGURA 1), pero también en otros lugares del mundo se utilizan muchas plantas medicinales de la misma familia, pertenecientes a géneros tan destacados como *Anisomeles*, *Coleus*, *Isodon*, *Orthosiphon*, *Perilla*, *Plectranthus*, etc. Vistas bajo un punto de vista quimiotaxonómico, son fuente de aceites esenciales, diterpenos y flavonas metoxiladas. Por lo que tiene que ver con los diterpenos, se da una notable variedad estructural, con predominio de abietanos y kauranos, sin dejar de lado la presencia de diversos esqueletos reordenados. Toda esta serie de compuestos no sólo da un claro perfil químico a la familia, sino que también abre un amplio abanico de principios activos en el campo de la inflamación. En consonancia, el objeto inicial de esta revisión viene, pues, delimitado por los diterpenos de las Labiadas como "materia prima" y la inflamación como diana fisiológica.

En este tipo de estudios es bastante frecuente que haya un compuesto líder, el cual ejemplifica o personaliza las cualidades de los demás. Pensamos que esta función podría corresponder al carnosol, un abietano fenólico (FIGURA 2) antioxidante y antiinflamatorio aislado de *Rosmarinus*

## Diterpenes in inflammation: Labiatae as paradigm

### Abstract

This review is devoted to the antiinflammatory diterpenoids obtained from species of Labiatae. Basically, we study the post-2002 publications concerning the four major structural types in the family: labdane, abietane, pimarane and kaurane. Certain interesting diterpenes derived from plants of different taxonomic origin are also reported. Among the mechanisms involved in the pharmacological effect, we should highlight the inhibition of arachidonic acid metabolism through cyclo-oxygenases and lipoxygenases, and the decrease in the production of NO or cytokines. Additionally, some principles are described as enhancers of the expression of heme oxygenase 1. Some of the botanical genera best represented are *Lavandula*, *Isodon*, *Rosmarinus* or *Sideritis*.

### Key words

Diterpenes, Inflammation, Lamiaceae.

*officinalis* y otras especies de Labiadas. De entre los datos ya conocidos sobre esta molécula en años anteriores a los límites de esta revisión, cabe destacar que el carnosol inhibe la peroxidación lipídica, la generación de radical superóxido y es captador de especies reactivas del oxígeno <sup>(1,2)</sup>. Además es un inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LOX) <sup>(3)</sup>, suprime la producción de NO, y la expresión de NO-sintasa inducible (iNOS) por inhibición de la activación del factor nuclear kappa-B (NF-κB) <sup>(4)</sup>. También inhibe la inducción de la proteína activadora-1 mediada por 13-acetato de miristoilforbol en células epiteliales mamarias humanas así como la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2), por bloqueo de la señalización de protein-cinasa C <sup>(5)</sup>, y disminuye los niveles de la proteína Bcl-2 e induce apoptosis en líneas celulares de leucemia linfoblástica del linaje B <sup>(6)</sup>.

Con estos prolegómenos, y antes de entrar en mayores profundidades es necesario perfilar más el objeto de este trabajo: en el ámbito químico vamos a tratar de cuatro grandes grupos: abietanos, pimaranos, labdanos y kauranos; y en lo farmacológico extenderemos el epígrafe inflamación a una serie de procesos asociados como el metabolismo lipídico, la generación de especies reactivas del oxígeno o nitrógeno (EROs/ERNs), o la proteólisis de matriz extracelular. En cuanto al ámbito temporal se tratará eminentemente de las aportaciones realizadas a partir del año 2003,

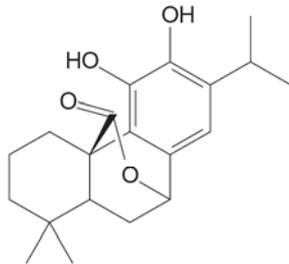


FIGURA 2. Carnosol.

aunque en algunos casos se considerará alguna publicación anterior. Precedentes revisiones sobre la bioactividad de los diterpenos a las que hemos de referirnos son las publicadas por Alcaraz y Ríos <sup>(7)</sup> y Sing *et al.* <sup>(8)</sup>

**Estructura química de los diterpenos**

Los diterpenos son compuestos emparentados químicamente con los constituyentes de aceites esenciales típicos de Labiadas, pero no suelen formar parte de ellos. Presentan un esqueleto de 20 carbonos derivado de la polimerización del pirofosfato de dimetilalilo (C-5). El proceso de condensación suele ir acompañado de ciclación, para formar productos policíclicos. En la FIGURA 3 se exponen los cuatro tipos fundamentales a los que se aludió en el apartado de Introducción. Como se puede observar, las cuatro estructuras tienen en común la decalina (C-10), con la sustitución 4,4,10-trimetil, mientras que difieren en el resto, según la disposición de los tres carbonos terminales 15, 16, 17 (14, 15, 16 en labdanos).

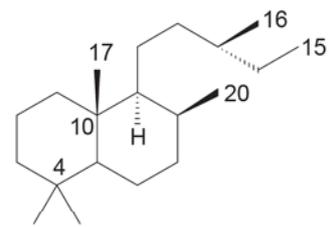
**Las rutas de la inflamación**

Escribir sobre inflamación es a la vez cómodo y árduo. Por una parte, siempre se cuenta con abundante soporte bibliográfico y, en nuestro caso, cierta experiencia en el tema. Por el contrario, son tales la amplitud del campo y la variedad de los mecanismos implicados que el análisis detallado resulta poco menos que imposible. En el presente trabajo creemos oportuno remitirnos exclusivamente a la corta pero sustanciosa revisión de Nathan <sup>(9)</sup>, en la que se describen no sólo los eventos básicos que inician y desarrollan el proceso, sino también los que lo resuelven.

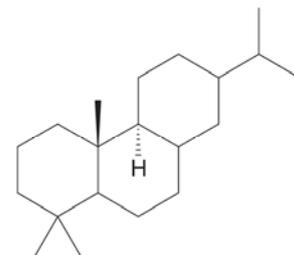
Se puede afirmar que en la respuesta inflamatoria humana se presume que la agresión es de tipo infeccioso, mientras no se demuestre lo contrario. En apoyo de esta tesis se puede aportar algún hecho como, por ejemplo, la liberación de proteínas mitocondriales que contienen la función

formil, muy típica de péptidos procariotas, lo que vendría a reforzar la defensa antibacteriana.

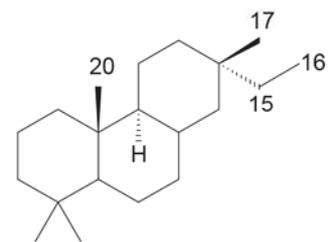
Tras una agresión, los pasos iniciales son tres: liberación de neuropéptidos, liberación de proteínas constitutivas, como proteínas de choque térmico o formil-péptidos, y reconocimiento de componentes microbianos por el complemento,



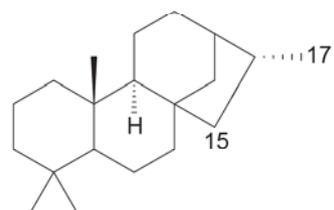
Labdano



Abietano



Pimarano



Kaurano

FIGURA 3. Principales núcleos estructurales de los diterpenoides.

proteínas captadoras de manosa o receptores *toll-like*. En términos generales, esto lleva al aumento de producción de citocinas, histamina o eicosanoides por parte de diversos tipos celulares. Una buena parte de la responsabilidad recae en células residentes como los mastocitos y los macrófagos. Tras la expresión de moléculas de adhesión, la extravasación de neutrófilos materializa esta primera fase mediante la liberación de agentes pro-oxidantes y metaloproteinasas, capaces de causar destrucción tisular.

Algunos de los procesos bioquímicos citados incluyen sistemas represores, como es el caso de la síntesis de eicosanoides, donde las lipoxinas, metabolitos de la 15-LOX, y prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) inhiben la afluencia de neutrófilos y la actividad COX-2, respectivamente. Otros sistemas, de tipo neurohumoral en este caso, como las vías purinérgicas o colinérgicas también participan en el control de la inflamación.

La reparación tisular que equivale a la conclusión del proceso se lleva a término fundamentalmente por los macrófagos, quienes, como vimos antes, son activos iniciadores. Estas células producen el inhibidor de proteasas leucocitarias, que reduce la liberación de elastasa y EROs por los neutrófilos y favorece la acción de proepitelina, un péptido activador del desarrollo epitelial. Los macrófagos también se encargan de eliminar los neutrófilos que sufren apoptosis, así como restos de matriz extracelular degradada. La iNOS y la NADPH oxidasa de fagocitos (*phox*) también ejercen un doble papel estimulador y represor, según las circunstancias y los modelos experimentales.

### Actividad farmacológica

Dado que este artículo está eminentemente orientado hacia moléculas activas hemos considerado oportuno clasificar el grueso de la materia por las estructuras químicas, empezando por los diterpenos bicíclicos (labdanos) para continuar con los tricíclicos, diferenciados, en posición 13, por la presencia de una cadena (abietanos), o dos (pimaranos), para finalizar con los tetracíclicos (kauranos).

#### Labdanos

En las regiones mediterráneas, el género *Sideritis* tiene una abundante representación florística sobre muy variados pisos, y también en el ámbito farmacológico. Algunas de las aportaciones de este género son los labdano-trioles andalusol, descrito en 1980<sup>(10)</sup> de *Sideritis foetens* y borjatriol, en 1973<sup>(11)</sup> de *S. mugronensis* y *S. funkiana*. El andalu-

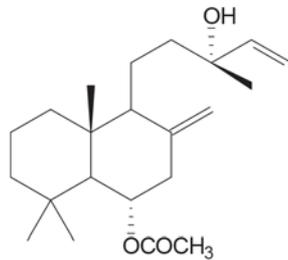
sol causa una inhibición de la producción de NO en células activadas con lipopolisacárido bacteriano (LPS), con una  $IC_{50}$  de 10,5  $\mu$ M, debido a la reducción de la expresión de la iNOS, sin afectar la actividad enzimática<sup>(12)</sup>. Este diterpeno actúa sin presentar propiedades antioxidantes ni interferir en la generación de radicales libres. Por su parte, el borjatriol había sido estudiado con bastante anterioridad por Alcaraz y colaboradores en una extensa batería de modelos *in vivo* e *in vitro*<sup>(13)</sup>.

Sabido es que los leños son quizás los órganos vegetales menos válidos para la medicina y, seguramente, nos parecerá chocante que del serrín del alerce (*Larix decidua*, Pináceas) se pueda obtener algo interesante. Pues es así: Pferschy-Wenzig *et al.*<sup>(14)</sup> han descrito para algunos de sus diterpenos la actividad inhibidora *in vitro* sobre la síntesis de eicosanoides. En particular, el éster labdánico acetato de larixilo (FIGURA 4) presentó una  $IC_{50}$  de 10,4  $\mu$ M en la inhibición de producción de leucotrieno  $B_4$  ( $LTB_4$ ) por neutrófilos humanos.

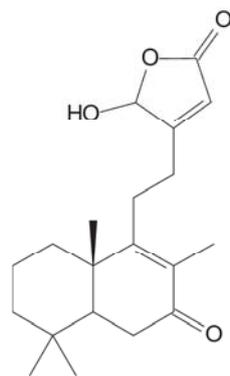
El trabajo más interesante sobre los labdanos es, en nuestra opinión, el publicado recientemente por Girón *et al.*<sup>(15)</sup> sobre los compuestos furánicos hispanolona y galeopsina, así como de algunos análogos semisintéticos. Además de estudiar facetas, más o menos estandar en la bioquímica celular de la inflamación, los autores han comprobado los efectos en un modelo murino *in vivo*. De los distintos compuestos evaluados destacaron los numerados 4 y 11 en su momento. Ambos se obtuvieron a partir de hispanolona por deshidratación del alcohol  $\alpha$ -9 y formación de la correspondiente enona. El compuesto 11, que además presenta una hidroxilactona en vez del anillo furánico (FIGURA 4), fue capaz de inhibir a una concentración de 10  $\mu$ M la producción de interleucina 6 (IL-6) y la expresión de COX-2 en macrófagos, así como de inhibir el edema tras aplicación tópica de 1 mg en el pabellón auditivo. También poseen una  $\gamma$ -lactona cuatro nuevos heterósidos de tipo labdano (alpendenósidos A-D) que han sido aislados de *Alpinia densispicata* (Zingiberáceas), planta pungente conocida en China como antitumoral y antiinfecciosa. Dichos compuestos mostraron actividad inhibidora de la producción de NO en macrófagos estimulados con LPS, con valores de  $IC_{50}$  entre 30 y 50  $\mu$ M<sup>(16)</sup>.

#### Abietanos

Continuando con el carnosol, cabe recoger nuevos datos farmacológicos, entre otros la marcada inhibición de la



Acetato de larixilo



Hidroxi- $\gamma$ -lactona labdánica derivada de la hispanolona

FIGURA 4. Diterpenos labdánicos: acetato de larixilo y derivado semisintético obtenido a partir de la hispanolona.

agregación de plaquetas de cordero estimulada por el eicosanoide U46619. Dicho efecto fue netamente dependiente de la dosis entre 5 y 30  $\mu\text{M}$ . Si bien no tuvo efecto sobre la producción de tromboxano  $\text{A}_2$  ni  $\text{PGD}_2$  sí que redujo la liberación de su precursor, ácido araquidónico. A este mecanismo debe colaborar la inhibición observada para la movilización de calcio citosólico <sup>(17)</sup>.

Sobre leucocitos polimorfonucleares (PMLs), el carnosol también ejerce efectos reductores de su potencial inflamatorio y prooxidante. PoECKEL *et al.*, en un excelente trabajo <sup>(18)</sup> han demostrado la inhibición de la producción de leucotrienos y otros eicosanoides derivados de la actividad de distintas LOXs, de la generación de EROs, y del aumento de calcio intracelular estimulado por formilmetionil-leucilfenilalanina. Especialmente cabe destacar la reducción de  $\text{LTB}_4$  y análogos en PMLs humanos estimulados por ionomicina ( $\text{IC}_{50} = 7 \mu\text{M}$ ) así como la inactivación de la enzima 5-LOX recombinante aislada ( $\text{IC}_{50} = 0,1 \mu\text{M}$ ). También se observó un efecto inhibitor de la producción e EROs, pero

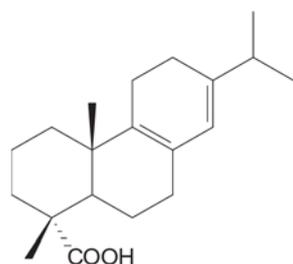
con una potencia menor. El ácido carnósico, un compuesto semejante al carnosol, pero sin la función lactona, mostró efectos parecidos, aunque en general a concentraciones mayores. Otros autores han descrito la inhibición por parte del ácido carnósico de la expresión de proteínas de adhesión, sobre todo de la molécula vascular de adhesión celular 1, en células endoteliales de cordón umbilical humano <sup>(19)</sup>.

Martín *et al.* <sup>(20)</sup> han descrito el papel del carnosol en la estimulación de la expresión de hemo-oxigenasa-1 (HO-1) en células de feocromocitoma PC12. Este enzima tiene marcados efectos antiinflamatorios sobre el endotelio vascular, no sólo por descomponer grupos hemo, sino también por liberar monóxido de carbono y reducir la expresión de citoquinas Th1 <sup>(21)</sup>. El aumento de la expresión de HO-1 vendría participado por el factor de transcripción Nrf2, cuya fugaz actuación permite activar los elementos génicos de respuesta antioxidante. Los autores demuestran que el carnosol tiene, además de un efecto antioxidante intrínseco, otro más prolongado, que puede ser reducido por inhibidores de HO-1 o de fosfatidilinositol 3-cinasa <sup>(20)</sup>.

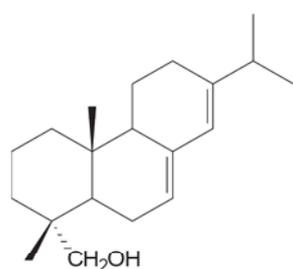
*Larix decidua* contiene, además de labdanos a los que antes nos hemos referido, algunos derivados del abietano: abietinol, deshidroabietinol, y los ácidos palústrico, abiético y deshidroabiético. El ácido palústrico (FIGURA 5) inhibió moderadamente la actividad COX-2 ( $\text{IC}_{50} = 57,9 \mu\text{M}$ ). El abietinol (FIGURA 5) y el deshidroabietinol fueron los más potentes inhibidores de la producción de leucotrienos, con valores de  $\text{IC}_{50}$  de 5,9 y 10,9  $\mu\text{M}$ , respectivamente <sup>(14)</sup>. Sobre el referido ácido abiético, uno de los componentes típicos de las resinas de Coníferas, existen estudios adicionales por tratarse de un producto comercial. En 2003 <sup>(22)</sup> se publicó que es capaz de activar el receptor nuclear de los proliferadores de peroxisomas  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), lo cual comporta la reducción de la expresión de prótidos proinflamatorios como COX-2 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Se postula que el efecto estaría vinculado a la inactivación de algunos genes relacionados con el metabolismo de lípidos: lipoproteín-lipasa y *aP2* en macrófagos y adipocitos. Posteriormente se describió una actividad farmacológica semejante para el ácido deshidroabiético <sup>(23)</sup>.

### Pimaranos

Una especie relativamente corriente dentro de las Labiadas mediterráneas es *Lavandula multifida*. Se trata de un pequeño arbusto perenne, cuyas hojas y tallos se utilizan



Ácido palústrico



Abietinol

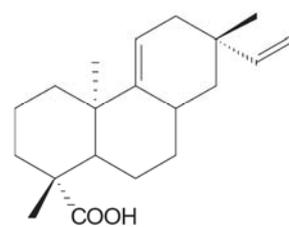
FIGURA 5. Diterpenos abietánicos: ácido palústrico y abietinol.

popularmente para preparar decocciones a las que se atribuyen propiedades digestivas, antirreumáticas y anticatarrales. Contiene algunos diterpenos antiinflamatorios, con predominio de las formas 7-oxo-pimaranos; sin embargo el más eficaz en el edema por aceite de croton fue el compuesto 15*S*,16-dihidroxiisopimar-8(9)-eno<sup>(24)</sup>, con un 41 % de inhibición, administrado a la dosis de 0,1 mg/cm<sup>2</sup>.

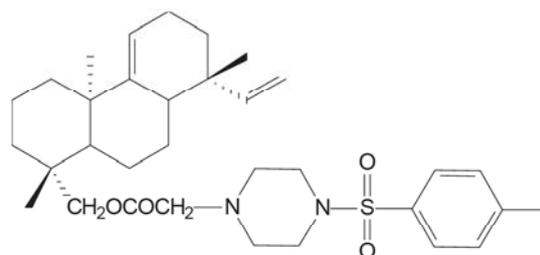
*Orthosiphon stamineus*, conocida en Occidente como té de Java y empleada como diurético, es una especie medicinal utilizada tradicionalmente en el sudeste de Asia para el tratamiento de diabetes, reumatismo, dismenorrea e hipertensión. Es una fuente de numerosos diterpenos de tipo pimarano e isopimarano denominados ortosifononas y ortosifoles, entre los que ha destacado ortosifonona D, por su capacidad de reducir la producción de NO por macrófagos *in vitro*<sup>(25)</sup>.

Sin duda los trabajos de mayor extensión e interés sobre los pimaranos son los relativos al ácido acantoico (FIGURA 6) y derivados. Se trata de un ácido de estructura tricíclica, procedente de *Acanthopanax koreanum* (Araliáceas) sobre el que se ha ensayado la síntesis de derivados, bien por elongación del carboxilo en 4 hasta formar una cadena butenoica, bien por formación de amidas. Otras variantes sintéticas

se refieren al grado de oxidación del referido carbono unido al C-4. El derivado butenoico resultó ser inhibidor de la COX mucho más potente que el ácido acantoico, con preferencia sobre la COX-1 o COX constitutiva (IC<sub>50</sub> = 8,2 μM)<sup>(26)</sup>. Por otra parte, inhibió la expresión de metaloproteinasas de matriz 2 y 9<sup>(27)</sup>, un tipo de enzimas clave tanto en la destrucción tisular como en la progresión tumoral. Más adelante, el mismo grupo de investigación amplió el estudio, no sólo a un mayor número de pimaranos, tanto ácidos carboxílicos como sulfonamidas, sino también a la producción de NO y al efecto antiinflamatorio en artritis tibio calcánea. De acuerdo con los resultados, parece ser que el efecto farmacológico *in vivo* depende más de la reducción de los niveles NO que de la inhibición de la COX<sup>(28)</sup>. Por otra parte, Chao *et al.*<sup>(29)</sup> han descrito la actividad de algunos pimaranos como inhibidores de la producción de citocinas antiinflamatorias. Tomando como referencia la liberación de TNF-α por células mononucleares periféricas humanas estimuladas por LPS, el compuesto semisintético más potente fue un derivado tosil-piperazinil. Dicho producto (FIGURA 6) fue también un marcado inhibidor de la producción de otras citocinas como IL-1β e IL-6, muy probablemente debido a su capacidad para reprimir la fosforilación del inhibidor citosólico del NF-κB, conocido como IκB.



Ácido acantoico

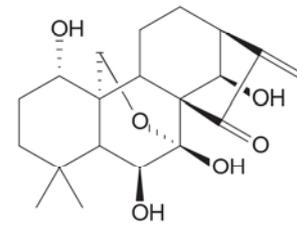
Tosilpiperazida diterpénica de Chao *et al.*<sup>29</sup>FIGURA 6. Diterpenos pimaránicos: ácido acantoico y tosilpiperazida diterpénica semisintética descrita por Chao *et al.*<sup>29</sup>

## Kauranos

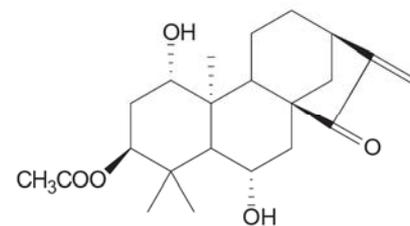
La oridonina (FIGURA 7) tiene propiedades antiproliferativas e inmunosupresoras y es uno de los principios activos de *Isodon serra* y *Rabdosia rubescens* (Lamiáceas), especies conocidas como antitumorales en la medicina china. Recientemente se ha descrito que dicho compuesto es capaz de equilibrar la relación de linfocitos Th1/Th2 polarizado experimentalmente hacia Th1 por concanavalina A. Ese desequilibrio hacia células Th1, secretoras de IL-2 e interferón  $\gamma$ , se encuentra asociado con la aparición de distintas enfermedades inflamatorias crónicas. Por otra parte, la oridonina estimula, en linfocitos esplénicos, tanto la expresión como la actividad de HO-1<sup>(30)</sup>. En el campo de la neuroinflamación, la oridonina es un eficaz inhibidor de la producción de NO, TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$  e IL-6 inducidas por LPS en células de cerebro de rata con una pureza en microglia cercana al 95%. Por el contrario, estimula la producción del factor de crecimiento neural<sup>(31)</sup>, un péptido crucial para controlar el proceso de desmielinización de origen inmune<sup>(32)</sup>. De otra especie del género *Isodon*, en concreto *I. excisus*, se obtuvo el *ent*-kaurano inflexinol (FIGURA 7), cuyo perfil farmacológico se definió como inhibidor de la expresión de iNOS i COX-2, mediada por NF- $\kappa$ B<sup>(33)</sup>.

Por lo que concierne a los kauranos debemos destacar los trabajos que durante algunos años se vienen desarrollando por Lisardo Boscá y Beatriz de la Heras, entre otros, sobre linearol, foliol y el ácido *ent*-kauran-19-oico. En el último de ellos se trata de su efecto sobre los macrófagos: por una parte prolongan su vida por inhibición de diversos mecanismos antiapoptóticos y, por otra, debilitan su capacidad fagocitaria<sup>(34)</sup>.

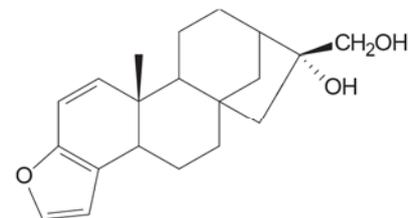
El ácido *ent*-17-hidroxi-kauran-19-oico, un compuesto químicamente relacionado con los anteriores, hallado en *Siegesbeckia pubescens* (Asteráceas) y *Annona squamosa* (Anonáceas), presentó inhibición de la actividad de neutrófilos humanos así como efectos represores de iNOS y COX-2<sup>(35,36)</sup>. También fuera de las Labiadas se ha de señalar que las semillas de café (*Coffea arabica*, Rubiáceas) contienen los diterpenos kahweol y cafestol. Se ha descrito que kahweol (FIGURA 7) puede inhibir la expresión de COX-2 e iNOS en cultivos de macrófagos a través del bloqueo de la activación del NF- $\kappa$ B<sup>(37, 38)</sup>. Posteriormente algunos de estos parámetros fueron relacionados con efectos inflamatorios en los modelos de carragenina intraplantar y en bolsa de aire<sup>(39)</sup>. Adicionalmente se ha demostrado que el kawool, a concentración 10  $\mu$ M inhibe la expresión



Oridonina



Inflexinol



Kawool

FIGURA 7. Diterpenos derivados del kaurano: oridonina, inflexinol y kawool.

de proteínas de adhesión y la unión monocito-endotelio en cultivos celulares. Ello debe reducir la migración leucocitaria hacia el espacio perivascular, un fenómeno netamente inflamatorio<sup>(40)</sup>. En otro orden de cosas el kawool ejerce un marcado efecto estimulador de la expresión y de la actividad HO-1 en células de neuroblastoma, a concentraciones comprendidas entre 1 y 10  $\mu$ M<sup>(41)</sup>.

Para finalizar, debemos señalar que existe una revisión reciente para el heterósido diterpénico esteviósido, un conocido edulcorante natural obtenido de *Stevia rebaudiana* (Asteráceas), en la que se habla, entre otras cosas, de su actividad en el campo de la inflamación<sup>(42)</sup>.

## Referencias bibliográficas

1. Haraguchi H, Saito T, Okamura N, Yagi A. Inhibition of lipid peroxidation and superoxide generation by diterpenoids from *Rosmarinus officinalis*. *Planta Med* 1995; 61: 333-336.
2. Aruoma OI, Halliwell B, Aeschbach R, Löliger J. Antioxidant and pro-oxidant properties of active rosemary constituents: carnosol and carnosic acid. *Xenobiotica* 1992; 22: 257-268.
3. Loughton MJ, Evans PJ, Moroney MA, Houlst JR, Halliwell B. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 1673-1681.
4. Lo AH, Liang YC, Lin-Shiau SY, Ho CT, Lin JK. Carnosol, an antioxidant in rosemary, suppresses inducible nitric oxide synthase through down-regulating nuclear factor-kappaB in mouse macrophages. *Carcinogenesis* 2002; 23: 983-991.
5. Subbaramaiah K, Cole PA, Dannenberg AJ. Retinoids and carnosol suppress cyclooxygenase-2 transcription by CREB-binding protein/p300-dependent and -independent mechanisms. *Cancer Res* 2002; 62: 2522-2530.
6. Dörrie J, Sapala K, Zunino SJ. Carnosol-induced apoptosis and downregulation of Bcl-2 in B-lineage leukemia cells. *Cancer Lett* 2001; 170: 33-39.
7. Alcaraz MJ, Rios JL. Pharmacology of diterpenoids. En: Harborne JB, Tomás Barberán FA (Eds.) *Ecological Chemistry and Biochemistry of Plant Terpenoids*, pp 230-263. New York: Clarendon Press, 1991.
8. Singh M, Pal M, Sharma RP. Biological activity of the labdane diterpenes. *Planta Med* 1999; 65: 2-8.
9. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature* 2002; 420: 846-852.
10. García-Álvarez M, Rodríguez B. Diterpenoids from *Sideritis foetens*. *Phytochemistry* 1980; 19: 2405-2407.
11. Rodríguez B, Valverde S. Borjatriol, a new diterpenoid from *Sideritis mugronensis* Borja (Labiatae). *Tetrahedron* 1973; 29: 2837-2843.
12. de las Heras B, Navarro A, Díaz-Guerra MJ, Bermejo P, Castriello A, Boscá L, Villar A. Inhibition of NOS-2 expression in macrophages through the inactivation of NF-κB by andalusol. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 605-612.
13. Villar A, Salom R, Alcaraz MJ. An approach to the anti-inflammatory activity of borjatriol. *Planta Med* 1984; 50: 90-92.
14. Pferschy-Wenzig EM, Kunert O, Presser A, Bauer R. In vitro anti-inflammatory activity of larch (*Larix decidua* L.) sawdust. *J Agric Food Chem* 2008; 56: 11688-11693.
15. Girón N, Través PG, Rodríguez B, López-Fontal R, Boscá L, Hortelano S, de las Heras B. Suppression of inflammatory responses by labdane-type diterpenoids. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 228: 179-189.
16. Kuo YJ, Hsiao PC, Zhang LJ, Wu MD, Liang YH, Ho HO, Kuo YH. Labdane diterpenoid glycosides from *Alpinia densescapata* and their nitric oxide inhibitory activities in macrophages. *J Nat Prod* 2009; 72: 1097-1101.
17. Lee JJ, Jin YR, Lim Y, Hong JT, Kim TJ, Chung JH, Yun YP. Antiplatelet activity of carnosol is mediated by the inhibition of TXA2 receptor and cytosolic calcium mobilization. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 148-153.
18. Poeckel D, Greiner C, Verhoff M, Rau O, Tausch L, Hörnig C, Steinhilber D, Schubert-Zsilavecz M, Werz O. Carnosic acid and carnosol potently inhibit human 5-lipoxygenase and suppress pro-inflammatory responses of stimulated human polymorphonuclear leukocytes. *Biochem Pharmacol* 2008; 76: 91-97.
19. Yu YM, Lin CH, Chan HC, Tsai HD. Carnosic acid reduces cytokine-induced adhesion molecules expression and monocyte adhesion to endothelial cells. *Eur J Nutr* 2009; 48: 101-106.
20. Martín D, Rojo AI, Salinas M, Díaz R, Gallardo G, Alam J, Ruiz de Galarreta CM, Cuadrado A. Regulation of heme oxygenase-1 expression through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway and the Nrf2 transcription factor in response to the antioxidant phytochemical carnosol. *J Biol Chem* 2004; 279: 8919-8929.
21. Pae HO, Oh GS, Choi BM, Chae SC, Kim YM, Chung KR, Chung HT. Carbon monoxide produced by heme oxygenase-1 suppresses T cell proliferation via inhibition of IL-2 production. *J Immunol* 2004; 172: 4744-4751.
22. Takahashi N, Kawada T, Goto T, Kim CS, Taimatsu A, Egawa K, Yamamoto T, Jisaka M, Nishimura K, Yokota K, Yu R, Fushiki T. Abietic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPARγ) in RAW264.7 macrophages and 3T3-L1 adipocytes to regulate gene expression involved in inflammation and lipid metabolism. *FEBS Lett* 2003; 550: 190-194.
23. Kang MS, Hirai S, Goto T, Kuroyanagi K, Lee JY, Uemura T, Ezaki Y, Takahashi N, Kawada T. Dehydroabietic acid, a phytochemical, acts as ligand for PPARs in macrophages and adipocytes to regulate inflammation. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 369: 333-338.
24. Sosa S, Altinier G, Politi M, Braca A, Morelli I, Della Loggia R. Extracts and constituents of *Lavandula multifida* with topical anti-inflammatory activity. *Phytomedicine* 2005; 12: 271-277.
25. Nguyen MT, Awale S, Tezuka Y, Chien-Hsiung C, Kadota S. Staminane- and isopimarane-type diterpenes from *Orthosiphon stamineus* of Taiwan and their nitric oxide inhibitory activity. *J Nat Prod* 2004; 67: 654-658.
26. Suh YG, Kim YH, Park MH, Choi YH, Lee HK, Moon JY, Min KH, Shin DY, Jung JK, Park OH, Jeon RO, Park HS, Kang SA. Pimarane cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitor and its structure-activity relationship. *Bioorg Med Chem Lett* 2001; 11: 559-562.
27. Jung HJ, Shim JS, Suh YG, Kim YM, Ono M, Kwon HJ. Potent inhibition of in vivo angiogenesis and tumor growth by a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, enoic acanthoic acid. *Cancer Sci* 2007; 98: 1943-1948.
28. Suh YG, Lee KO, Moon SH, Seo SY, Lee YS, Kim SH, Paek SM, Kim YH, Lee YS, Jeong JM, Lee SJ, Kim SG. Synthesis and anti-

inflammatory effects of novel pimarane diterpenoid analogs. *Bio- org Med Chem Lett* 2004; 14: 3487-3490.

29. Chao TH, Lam T, Vong BG, Través PG, Hortelano S, Chowdhury C, Bahjat FR, Lloyd GK, Moldawer LL, Boscá L, Palladino MA, Theodorakis EA. A new family of synthetic diterpenes that regulates cytokine synthesis by inhibiting I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation. *Chembiochem* 2005; 6: 133-144

30. Hu AP, Du JM, Li JY, Liu JW. Oridonin promotes CD4+/CD25+ Treg differentiation, modulates Th1/Th2 balance and induces HO-1 in rat splenic lymphocytes. *Inflamm Res* 2008; 57: 163-170.

31. Xu Y, Xue Y, Wang Y, Feng D, Lin S, Xu L. Multiple-modulation effects of Oridonin on the production of proinflammatory cytokines and neurotrophic factors in LPS-activated microglia. *Int J Immunopharmacol* 2009; 9(3): 360-365.

32. Ransohoff RM, Trebst C. Surprising pleiotropy of nerve growth factor in the treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2000; 191: 1625-1630.

33. Lee JW, Lee MS, Kim TH, Lee HJ, Hong SS, Noh YH, Hwang BY, Ro JS, Hong JT. Inhibitory effect of inflexinol on nitric oxide generation and iNOS expression via inhibition of NF-kappaB activation. *Mediators Inflamm* 2007; Article ID 93148.

34. De las Heras B, Hortelano S, Girón N, Bermejo P, Rodríguez B, Boscá L. Kaurane diterpenes protect against apoptosis and inhibition of phagocytosis in activated macrophages. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 249-255.

35. Yeh SH, Chang FR, Wu YC, Yang YL, Zhuo SK, Hwang TL. An anti-inflammatory ent-kaurane from the stems of *Annona squamosa* that inhibits various human neutrophil functions. *Planta Med* 2005; 71: 904-909.

36. Park HJ, Kim IT, Won JH, Jeong SH, Park EY, Nam JH, Choi J, Lee KT. Anti-inflammatory activities of ent-16 $\alpha$ H,17-hydroxykauran-19-oic acid isolated from the roots of *Siegesbeckia pubescens* are due to the inhibition of iNOS and COX-2 expression in RAW 264.7 macrophages via NF-kappaB inactivation. *Eur J Pharmacol* 2007; 558: 185-193.

37. Kim JY, Jung KS, Lee KJ, Na HK, Chun HK, Kho YH, Jeong HG. The coffee diterpene kahweol suppress the inducible nitric oxide synthase expression in macrophages. *Cancer Lett* 2004; 213: 147-154.

38. Kim JY, Jung KS, Jeong HG. Suppressive effects of the kahweol and cafestol on cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *FEBS Lett* 2004; 569: 321-326.

39. Kim JY, Kim DH, Jeong HG. Inhibitory effect of the coffee diterpene kahweol on carrageenan-induced inflammation in rats. *Biofactors* 2006; 26: 17-28.

40. Kim HG, Kim JY, Hwang YP, Lee KJ, Lee KY, Kim DH, Kim DH, Jeong HG. The coffee diterpene kahweol inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced expression of cell adhesion molecules in human endothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 217: 332-341.

41. Hwang YP, Jeong HG. The coffee diterpene kahweol induces heme oxygenase-1 via the PI3K and p38/Nrf2 pathway to protect human dopaminergic neurons from 6-hydroxydopamine-derived oxidative stress. *FEBS Lett* 2008; 582: 2655-2662.

42. Chatsudthipong V, Muanprasat C. Stevioside and related compounds: therapeutic benefits beyond sweetness. *Pharmacol Ther* 2009; 121: 41-54.

**Visite**  
[fitoterapia.net](http://fitoterapia.net)  
[medicina-naturista.net](http://medicina-naturista.net)  
[homeopatia.net](http://homeopatia.net)

**Cita**  
 Publicaciones y Documentación