



FIGURA 1. Semillas de lino. Foto: B. Vanaclocha.

Carlos J. Boluda<sup>a</sup>  
 Beatriz Duque<sup>b</sup>  
 Gergely Gulyas<sup>a</sup>  
 Zulma Aragón<sup>a</sup>  
 Amelia Duque<sup>d</sup>  
 Félix Díez<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Instituto Universitario de Bioorgánica "Antonio González".  
 (La Laguna, Tenerife)

<sup>b</sup> Servicio Canario de la Salud (Santa Cruz de Tenerife)

<sup>c</sup> Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle, Alemania)

<sup>d</sup> Hospital Universitario de Canarias (La Laguna, Tenerife)

<sup>e</sup> Instituto de Atención Social y Sociosanitaria (Santa Cruz de Tenerife)

## Lignanos (3): enterolignanos y actividad estrogénica

### Abstract

Lignans ingested with food of plant origin are biotransformed by intestinal bacteria of the mammals and then absorbed, giving compounds detectable in serum, saliva, urine, bile and seminal fluids. These compounds are known as enterolignans or mammalian lignans and, like other phytoestrogens, can have some estrogen-like effects. Nowadays it is believed that they could exert a chemoprotective effect against hormone-dependent cancer, such as breast and prostate cancer.

### Keywords

Lignans, phytoestrogens, enterolignans, pharmacological activity.

### Resumen

Los lignanos ingeridos con los alimentos de origen vegetal pueden ser biotransformados por las bacterias del tracto intestinal de los mamíferos y posteriormente absorbidos, dando compuestos detectables en suero, saliva, orina, bilis y fluidos seminales. Estos compuestos son conocidos como enterolignanos o lignanos de mamíferos y, al igual que otros fitoestrógenos, imitan algunos de los efectos de los estrógenos. En la actualidad se cree que pueden ejercer un efecto quimioprotector contra cánceres hormonodependientes como son el cáncer de mama y de próstata.

### Palabras clave

Lignanos, fitoestrógenos, enterolignanos, actividad farmacológica.



## Introducción

En 1979, la importancia de los lignanos para la comunidad científica cobró una nueva dimensión cuando, simultáneamente en Finlandia y Reino Unido, fueron detectados en el hombre y otros primates <sup>(1)</sup>. Estos lignanos conocidos como lignanos de mamíferos o enterolignanos pueden ser clasificados en tres grupos que difieren en su nivel de oxidación (FIGURA 2): las dibencilbutirolactonas (tipo I), los dibencilbutanodiolos (tipo II) y los dibencilte-trahidrofuranos (tipo III).

Estos compuestos se aislaron por primera vez en forma de glucurónidos en la orina de humanos, monos y ratas, siendo identificados como enterolactona (ENL) y enterodiol (END) (FIGURA 3).

Hoy en día se sabe que éstos son los dos tipos de lignanos más importantes presentes en suero, saliva, orina, bilis y fluidos seminales de los mamíferos; de hecho ENL es un componente normal y relativamente abundante del semen y fluido prostático en humanos <sup>(2,3)</sup>. Otros enterolignanos encontrados en la orina humana <sup>(4,5)</sup> son 7-hidroxi-enterolactona (HENL) y enterofurano (ENF) (FIGURA 3).

Desde el punto de vista estructural, los enterolignanos se caracterizan por poseer un hidroxilo fenólico sólo en la posición meta de cada uno de sus dos anillos aromáticos <sup>(6)</sup>. Como se ha explicado en el artículo anterior, sus precursores metabólicos, los lignanos de vegetales, pueden llevar además sustituyentes en posiciones *orto* y *para* de sus anillos aromáticos, tales como hidroxilos, metoxilos o grupos metilendioxi.

El enterodiol y la enterolactona son sintetizados por las bacterias en el tracto intestinal <sup>(7)</sup> en condiciones anaeróbicas y a partir de lignanos procedentes de las plantas que los animales ingieren con la dieta; se cree que principalmente cereales integrales (cebada, centeno y trigo), semillas, nueces, legumbres y verduras. Una vez formados, END y ENL son absorbidos en el tracto gastrointestinal y llegan al hígado donde son conjugados principalmente con los ácidos glucurónico y sulfúrico por acción de UDP glucuronosiltransferasa y sulfotransferasas, respectivamente, para luego ser excretados con la bilis y reabsorbidos <sup>(6,9)</sup>. Este patrón fisiológico se parece a la circulación enterohepática del colesterol, ácidos biliares, pigmentos biliares, vitamina B<sub>12</sub>, etc.

Los enterolignanos se encuentran en el plasma principalmente como lignanos libres o como mono y

disulfatos <sup>(10)</sup>, en la orina como monoglucurónidos <sup>(11)</sup> y en las heces como compuestos libres <sup>(12)</sup>.

## Precusores de enterolignanos

Dos de los precursores vegetales de la enterolactona y el enterodiol son el matairesinol (MAT) y el secoisolariciresinol (SECO), respectivamente. Los microorganismos de la flora intestinal pueden también transformar el enterodiol en enterolactona (FIGURA 4).

Los precursores de los enterolignanos se encuentran, en aquellos alimentos que los contienen, principalmente en forma de glucósidos, que se absorben poco en el intestino delgado debido a su polaridad. No obstante, los glucósidos del MAT y del SECO, tales como el matairesinósido, el diglucósido del secoisolariciresinol (SDG), principal lignano de la semilla del lino (*Linum ussitatissimum* L.), y el secoisolariciresinol 4-O-β-D-glucopiranosido (1) (FIGURA 5), son hidrolizados fácilmente a sus correspondientes agliconas por las β-glucosidasas que están ampliamente distribuidas entre los microorganismos de la flora intestinal <sup>(13,14)</sup>.

Otros lignanos considerados precursores de ENL y END (FIGURA 5) son lariciresinol, isolariciresinol e hidroximatairesinol <sup>(15-17)</sup>. Más recientemente se ha encontrado que el pinoresinol y el siringaresinol (FIGURA 5), presentes en el centeno (*Secale cereale* L.), son también precursores de END y ENL <sup>(18)</sup>.

Debido a los efectos beneficiosos que los lignanos parecen tener sobre la salud, especialmente en enfermedades coronarias y prevención de determinados tipos de cáncer, se ha producido un incremento notable del consumo de alimentos ricos en estos compuestos (salvados, semillas oleaginosas como el lino, girasol y amapola, cereales como el centeno, avena y cebada, y fruta). Por esta razón, es conveniente disponer de datos fiables del contenido en lignanos de los diferentes alimentos. Actualmente existen dos métodos para tal fin, uno directo y otro indirecto <sup>(19)</sup>.

El método directo se basa en la hidrólisis de los heterósidos de lignanos presentes en los alimentos con enzimas hidrolíticas tales como β-glucuronidasa, frecuentemente combinada con hidrólisis ácida y posterior análisis de las agliconas (SECO y MAT) por HPLC o GC-MS. El método indirecto, desarrollado por Thompson *et al.* <sup>(20)</sup>, consiste en simular *in vitro* la fermentación que ocurre en el colon por microorganismos y determinar así la producción de END y ENL a partir de sus correspondientes precur-

sores vegetales (MAT y SECO). Los resultados obtenidos para 68 alimentos diferentes se muestran en la FIGURA 6. Como se puede observar, con alimentos basados en semillas de lino la producción de lignanos (END y ENL) es 75 veces mayor que con algas (el segundo en importancia de los grupos de alimentos productores de lignanos) y 804 veces mayor que con las frutas (el grupo de alimentos con menor producción de lignanos). Por lo general, para la mayoría de los alimentos la fermentación *in vitro* da valores más elevados en comparación con el análisis

directo. Las excepciones en este sentido son las semillas oleaginosas (lino, girasol, cacahuete) que por análisis directo dan valores ligeramente mayores que por análisis indirecto. En cambio, con frutas y verduras se observa el patrón opuesto con mayores valores para ENL y END (método indirecto) que para lignanos de plantas (SECO y MAT).

Es posible que con alimentos con alto contenido en lignanos tales como las semillas de lino, la microflora intestinal no sea capaz de metabolizar todos

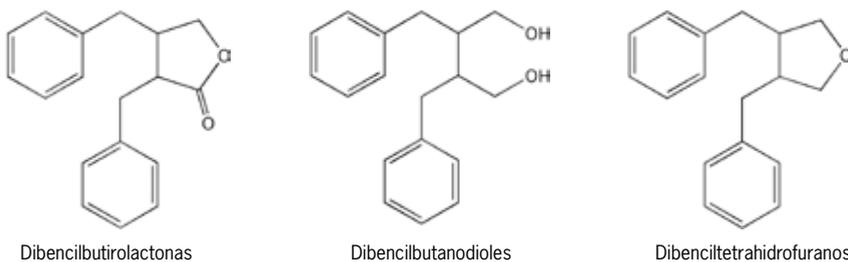


FIGURA 2. Tipos de enterolignanos.

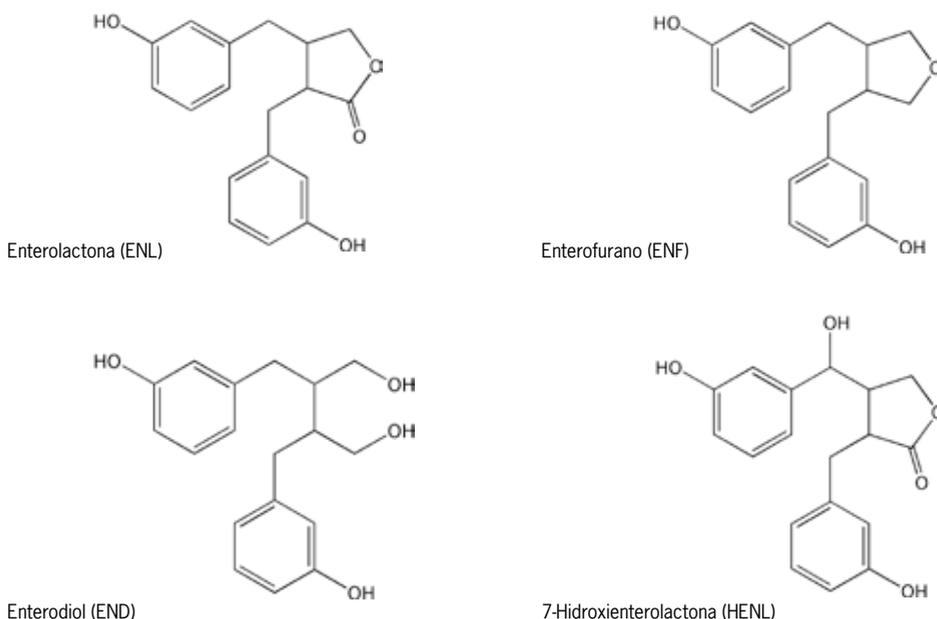


FIGURA 3. Enterolignanos.

los precursores a ENL y END, obteniéndose valores inferiores por el método indirecto <sup>(19)</sup>.

La fuente vegetal más rica de lignanos es la semilla del lino <sup>(19,21)</sup> que contiene la concentración de SECO más alta que cualquier otro alimento. Los niveles postprandiales en orina y sangre de ENL y END procedentes de los lignanos de la semilla de lino ingeridos con la dieta, dependen del tiempo y de la dosis, aunque no del tipo de procesado a que son sometidas estas semillas <sup>(22)</sup>.

En cualquier caso, el consumo de dichas semillas por parte de la mayoría de la población es bajo y no basta para explicar los niveles de enterolignanos en humanos <sup>(23)</sup>.

Generalmente, se considera que las fuentes de lignanos en la dieta humana son diferentes tipos de cereales integrales, entre los que destacan el centeno y la cebada. No obstante, hay estudios <sup>(18,24,25)</sup> que muestran que su contenido en SECO, MAT y otros lignanos es demasiado bajo para explicar los niveles de ENL y END excretados en orina. Por lo tanto, se ha sugerido la existencia de otros precursores.

### Actividades farmacológicas de los enterolignanos

Tanto *in vivo* como *in vitro*, los enterolignanos muestran varias actividades farmacológicas, tales

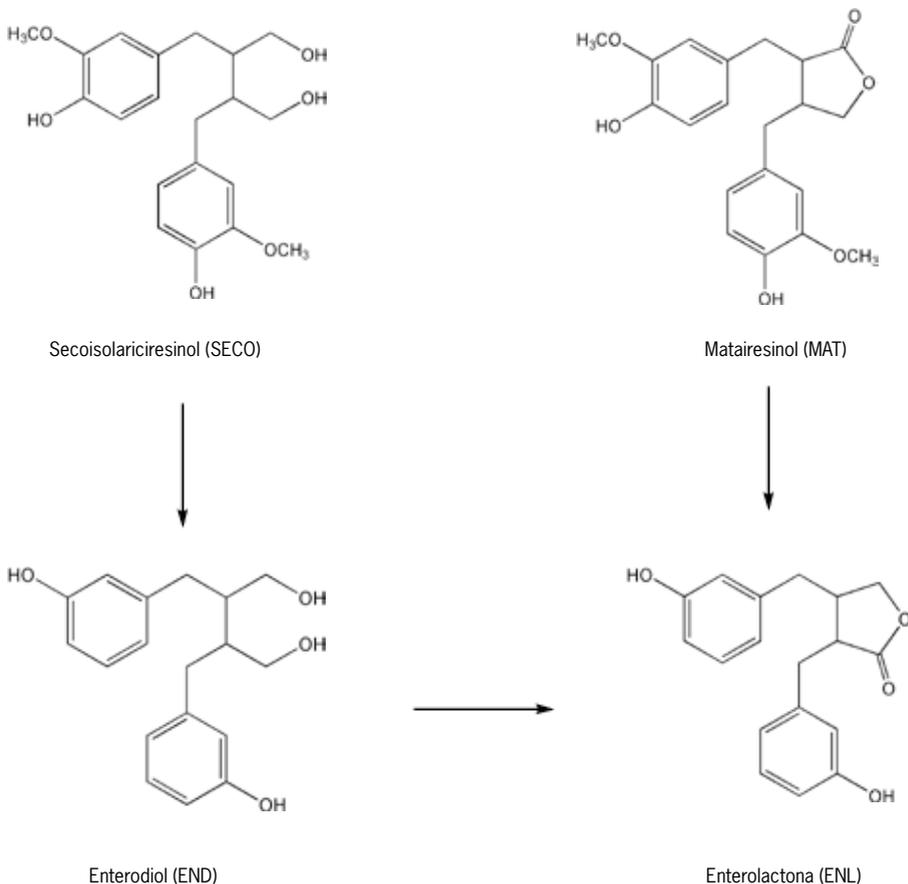


FIGURA 4. Biotransformaciones microbianas de secoisolariciresinol, matairesinol, enterodiol y enterolactona.

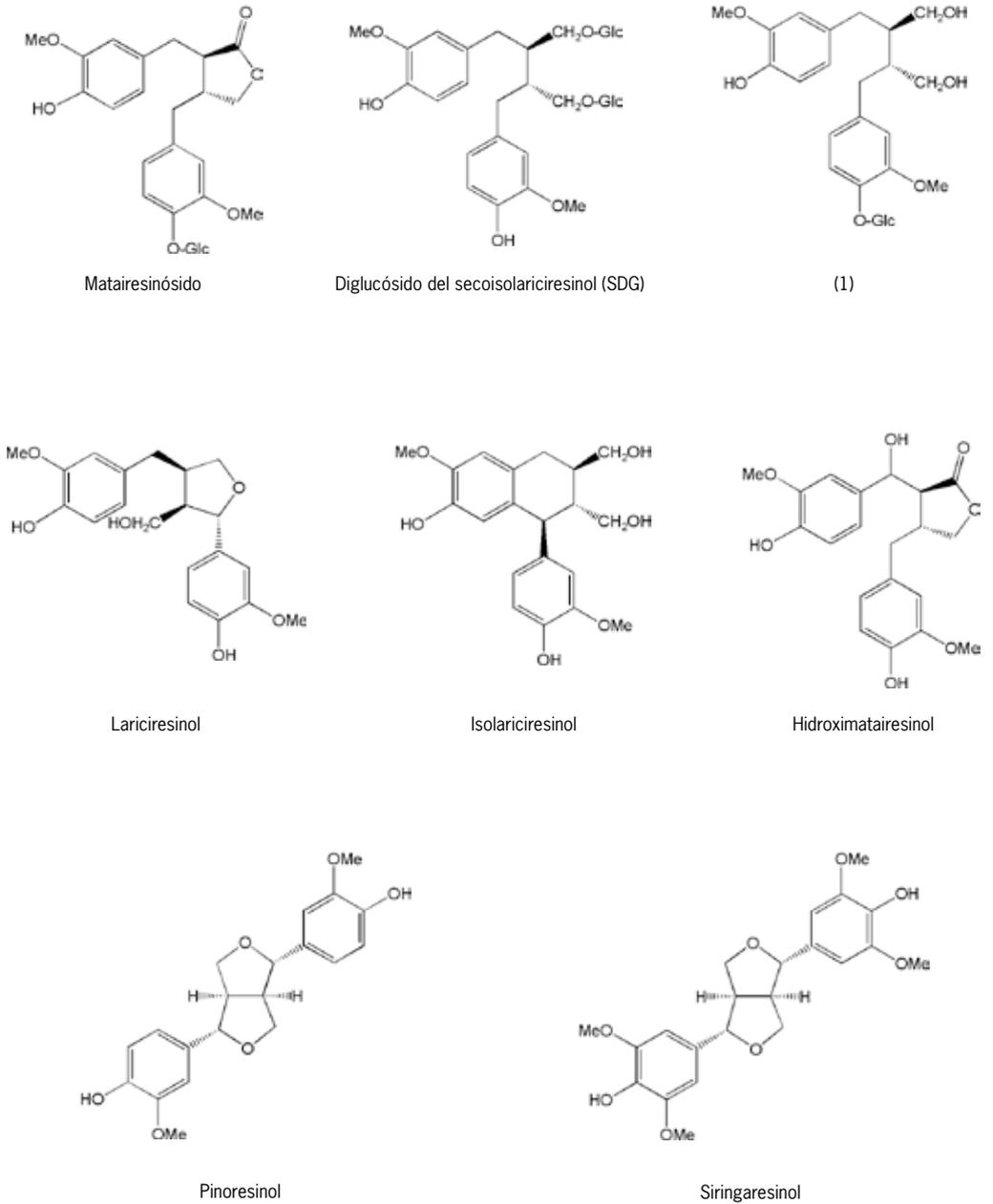


FIGURA 5. Precursores de enterolignanos.

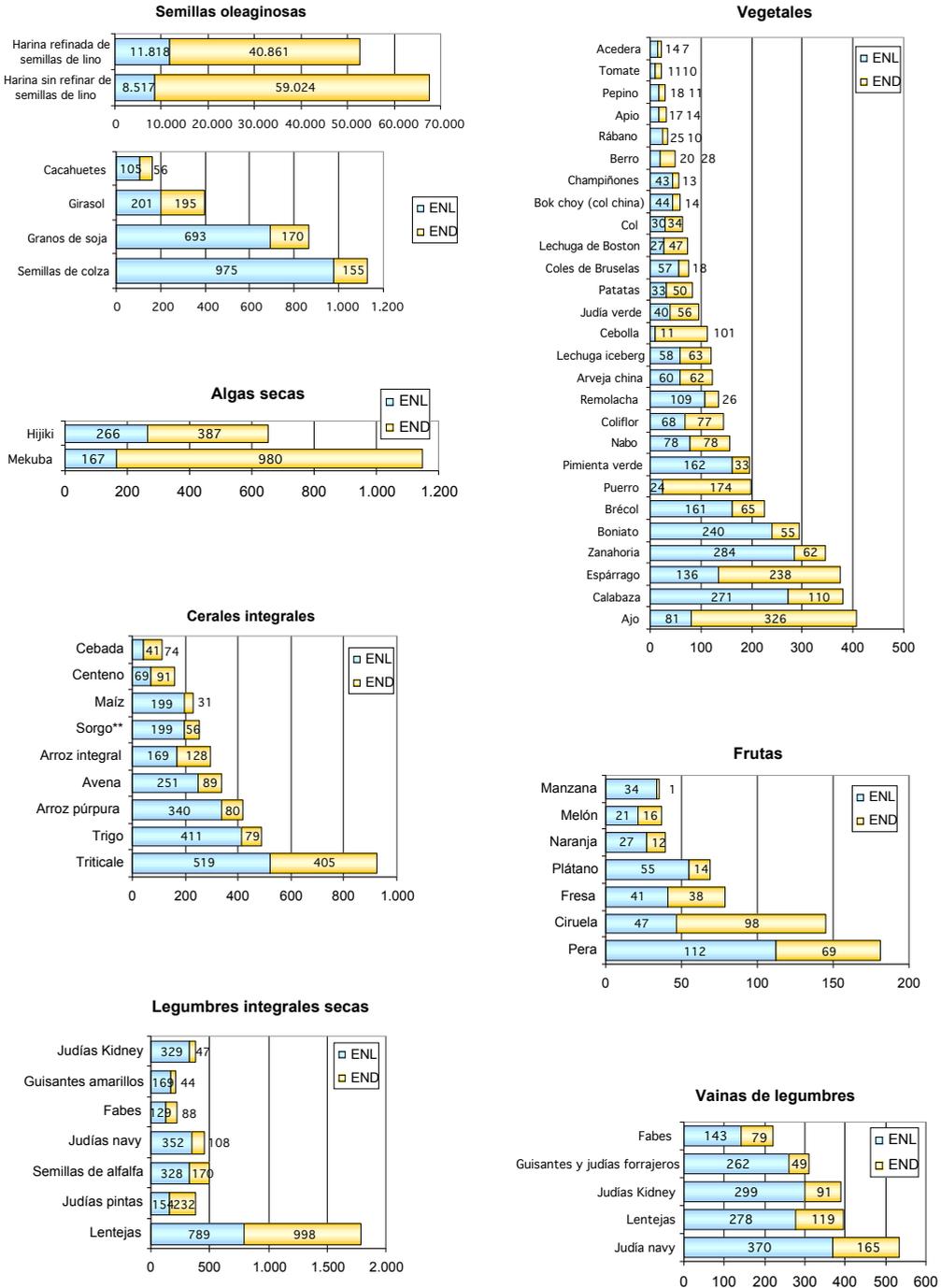


FIGURA 6. Contenido en ENL y END ( $\mu\text{g} / 100 \text{g}$  de muestra) por el método indirecto. Thompson *et al.* (20)

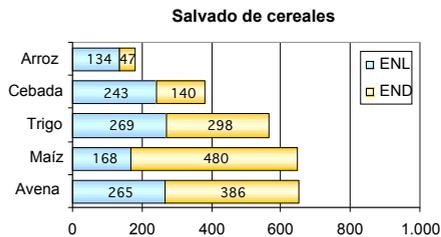


FIGURA 6 (continuación). Contenido en ENL y END ( $\mu\text{g}$  / 100 g de muestra) por el método indirecto. Thompson et al.<sup>(20)</sup>

como actividad antioxidante, antitumoral, antiestrogénica, débilmente estrogénica e inhibición de enzimas implicadas en el metabolismo de las hormonas sexuales.

La producción de lignanos antiestrogénicos en el intestino de los mamíferos a partir de lignanos procedentes de la dieta puede servir para proteger contra el cáncer de mama en mujeres, cáncer de próstata en varones y cáncer de colon<sup>(1)</sup>; de hecho, ENL se usa como biomarcador predictivo del riesgo de desarrollar estos tipos de cáncer así como enfermedades cardiovasculares. El efecto protector de los enterolignanos se atribuye a su capacidad para competir con el estradiol por el receptor nuclear para estrógenos de tipo II, a su capacidad para inducir a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), a que inhibe la aromatasa de la placenta y a sus efectos antioxidantes<sup>(6)</sup>.

#### Actividad estrogénica y antiestrogénica.

Los estrógenos son las hormonas esteroideas responsables del crecimiento y desarrollo de los órganos sexuales femeninos, de los caracteres sexuales secundarios y del instinto sexual. Influyen sobre el crecimiento de los huesos, el metabolismo de las grasas y la formación de depósitos subcutáneos de éstas en zonas características tales como mamas y muslos. En humanos, los estrógenos más importantes son el estradiol, la estrona y el estriol, siendo el primero el más potente. Estas hormonas son segregadas por las células de la teca interna y granulosa de los folículos ováricos, el cuerpo lúteo, la placenta y en pequeñas cantidades por la corteza suprarrenal y los testículos<sup>(26)</sup>. La estrona y el estriol se sintetizan en el hígado a partir del estradiol.

Los denominados fitoestrógenos son un grupo de sustancias de origen vegetal que incluyen isoflavonas, cumestanos y lignanos que compiten con

los estrógenos por su receptor, miembro de una amplia superfamilia de receptores nucleares de hormonas cuya expresión es inducida por el propio ligando y que a su vez regula la expresión de genes de respuesta a los estrógenos<sup>(27)</sup>. Desde un punto de vista estructural, los fitoestrógenos poseen, al igual que el estradiol, un grupo fenólico que se cree desempeña un papel importante en la capacidad que tienen estos compuestos para imitar algunos de los efectos de los estrógenos endógenos.

Los fitoestrógenos pueden actuar como agonistas (respuesta estrogénica) o antagonistas (respuesta antiestrogénica), o bien tener una respuesta selectiva agonista/antagonista, lo cual está determinado por múltiples factores<sup>(28,29)</sup>. Los efectos antiestrogénicos de estos compuestos son interesantes dado que podrían ayudar a reducir el riesgo de sufrir aquellos tipos de cáncer hormonodependientes como el cáncer de mama, ovario, próstata o útero, mientras que los efectos estrogénicos podrían ser beneficiosos contra la osteoporosis<sup>(30)</sup>.

Desde un principio se sugirió que ENL podía tener importancia fisiológica, ya que sigue un patrón de excreción cíclico en las mujeres durante el ciclo menstrual, con niveles máximos en orina durante la fase lútea del mismo. También se ha detectado un incremento en la excreción durante las primeras etapas del embarazo.

Por otra parte, la suplementación de la dieta con semilla de lino (10 g/día), puede aumentar la duración de la fase lútea del ciclo menstrual<sup>(31)</sup>. También se ha demostrado en mujeres postmenopáusicas que la suplementación de la dieta con dichas semillas (25 g/día) produce un incremento de la relación 2-hidroxiestróna/16 $\alpha$ -hidroxiestróna detectada en orina<sup>(32)</sup>.

Esto indica el papel relevante que tienen los lignanos en la relación entre la dieta y la acción de los esteroides sexuales y sugiere una posible relación entre la dieta y aquellos tipos de cáncer que dependen de las hormonas. De hecho, hay considerables evidencias, procedentes tanto de estudios epidemiológicos como de casos y controles, que correlacionan altas concentraciones de lignanos en los fluidos corporales con una baja incidencia de tumores hormonodependientes, en particular cáncer de mama<sup>(33-35)</sup>. El riesgo de sufrir este tipo de cáncer, el más común entre las mujeres occidentales, aumenta notoriamente con la edad, pero su desarrollo es altamente dependiente de los estrógenos asociados con la función ovárica<sup>(36)</sup>.



Es bien sabido que el estradiol tiene un efecto proliferativo sobre células cancerígenas estrógeno-dependientes, mientras que los antiestrógenos inhiben este efecto. Es posible que los lignanos ejerzan alguna capacidad antiestrogénica capaz de suprimir el crecimiento de las células malignas <sup>(37)</sup>.

Con el objeto de averiguar las propiedades estrogénicas y antiestrogénicas de ENL, Mousavi *et al.* <sup>(38)</sup> emplearon cultivos de células de cáncer de mama MCF-7 inducido por estradiol. Por separado, tanto ENL (0,5-2  $\mu\text{M}$ ) como el estradiol (1  $\mu\text{M}$ ) estimularon la proliferación de las células transformadas, pero al combinar los dos compuestos no hubo estimulación del crecimiento celular, que fue similar al de los controles. Este fenómeno de inhibición recíproca de la actividad estimulante posiblemente se deba a que ENL evita la unión del estradiol al receptor nuclear de estrógenos de tipo II. Las células control, sin ENL ni estradiol añadido, no crecieron adecuadamente debido a la ausencia total de estrógenos. A concentraciones superiores (>10  $\mu\text{M}$ ), el efecto de ENL sobre el crecimiento celular es inhibitorio (efecto antiestrogénico). Por lo tanto, parece que a bajas dosis los fitoestrógenos desarrollan actividad estrogénica y estimulan el crecimiento celular, mientras que a dosis más elevadas, los mismos fitoestrógenos muestran un efecto antiestrogénico con supresión del crecimiento celular.

Aunque la concentración de fitoestrógenos capaz de inhibir *in vitro* el crecimiento de células de cáncer de mama es >10  $\mu\text{M}$ , en humanos, los niveles séricos son normalmente menores de 10  $\mu\text{M}$  (la mayoría de las veces <1  $\mu\text{M}$ ). Los resultados *in vitro* sugieren que a esas concentraciones, la estimulación del crecimiento celular es el efecto principal de los fitoestrógenos. Por lo tanto, es muy importante ampliar nuestro conocimiento del efecto de los fitoestrógenos sobre el crecimiento de células de cáncer de mama a bajas y a altas concentraciones, con particular atención a los niveles séricos habituales en humanos <sup>(6)</sup>.

#### - Estudios *in vivo*

Basándose en estudios de población y migración <sup>(39)</sup>, estudios de casos y controles en humanos y experimentación con animales, se ha especulado con la posibilidad de que la baja incidencia de cáncer de mama en algunas mujeres puede deberse, en parte, a la presencia de lignanos precursores en sus dietas. Dada su riqueza en lignanos, la suplementación de la dieta con semillas de lino supone

un método apropiado para investigar los efectos anticancerígenos de los enterolignanos.

En estudios a corto plazo, se ha visto que la suplementación de la dieta con semillas de lino reduce la proliferación celular y la aberración nuclear en glándulas mamarias de ratas hembras, lo cual sugiere un efecto protector de estas semillas en etapas iniciales de la carcinogénesis <sup>(40)</sup>. Los estudios a largo plazo sobre la tumorogénesis usando ratas y dimetilbenzantraceno como agente carcinogénico, confirmaron los resultados anteriores <sup>(41)</sup>. Así pues, al suministrar con la dieta un 5% de semillas de lino o SDG (1,5 mg/día), tanto durante la etapas tempranas como las tardías de la carcinogénesis, se observa inhibición del crecimiento de los tumores en tamaño y en multiplicidad.

Se cree que los enterolignanos también poseen un efecto preventivo contra el cáncer de próstata. En el hombre, éste es el más común de aquellos cánceres relacionados con la actividad hormonal y parece claro que el riesgo de contraerlo está influenciado por factores ambientales, entre ellos la dieta. Se ha propuesto que los lignanos (especialmente ENL), isoflavonoides y otros polifenoles de la soja, té, fruta y verduras son agentes quimioprotectores en hombres asiáticos, en los cuales la incidencia del cáncer de próstata es mucho más baja que en hombres occidentales. No obstante todas las investigaciones no sugieren esta relación entre los enterolignanos y los cánceres hormonodependientes. Así por ejemplo, hay estudios de casos y controles en donde no hay diferencia significativa en los niveles séricos de ENL entre los casos y los controles, lo cual no apoya la hipótesis del efecto quimioprotector de los enterolignanos en el cáncer de próstata <sup>(42)</sup>. También hay estudios de este tipo que llevan a la conclusión de que los niveles séricos de ENL no están asociados con el riesgo de contraer cáncer de mama <sup>(43)</sup>.

#### - Mecanismos de acción

##### *Aumento de los niveles y unión a la SHBG*

La globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), también denominada proteína fijadora de esteroides sexuales (SBP) es la principal proteína transportadora de hormonas sexuales del plasma y tiene elevada afinidad hacia los estrógenos endógenos. Esta globulina fija parte de la testosterona circulante y también estradiol, aunque en menor proporción. La fracción no unida de esteroide circulante es la especie activa que penetra en las células para unirse a proteínas receptoras específicas. La fijación

plasmática proporciona un reservorio de hormona protegida tanto de la depuración renal como de las conversiones metabólicas y que puede ser liberada hacia las células. Por esta razón, la vida media de una hormona esteroidea circulante es mayor que la de las hormonas peptídicas <sup>(44)</sup>.

La SHBG es producida en el hígado y la alteración de su biosíntesis o de la capacidad para unirse a los estrógenos puede tener efectos drásticos sobre los niveles de estrógenos disponibles para sus células diana <sup>(45)</sup>.

Se ha visto que algunos fitoestrógenos son capaces de inhibir *in vitro* el crecimiento de células cancerosas de hepatocarcinoma humano. Esta modulación del crecimiento celular puede ser el resultado de la capacidad que tienen los fitoestrógenos para potenciar los niveles de SHBG, que podría entonces unirse en mayor proporción al estrógeno libre, disminuyendo los niveles disponibles de éste para las células tumorales, que por lo tanto dejarían de crecer <sup>(6)</sup>. Existe una correlación positiva tanto entre la ingesta de fibra y la excreción urinaria de ENL como entre la ingesta de fibra y los niveles plasmáticos de SHBG. Esto sugiere que los alimentos ricos en fibra que contienen lignanos precursores pueden, mediante la producción de END y ENL en el tracto intestinal, estimular la síntesis de SHBG en el hígado, lo cual reduciría los niveles plasmáticos de hormonas libres.

Se ha sugerido que la actividad antiestrogénica de los fitoestrógenos también está relacionada con su capacidad para unirse a SHBG <sup>(46)</sup>. Aproximadamente la mitad de la testosterona circulante en el hombre y un 88% del total de estrógenos en mujeres embarazadas están unidos a SHBG <sup>(47)</sup>. Por lo tanto, cualquier cambio en la concentración y/o propiedades de unión de esta proteína alterará el metabolismo de los esteroides al inducir importantes cambios en la tasa de aclaramiento de andrógenos y estrógenos y su disponibilidad para sus células diana. Los fitoestrógenos podrían acelerar la eliminación metabólica de los estrógenos porque son capaces de inhibir la unión de los esteroides a SHBG. También se ha sugerido que SHBG podría llevar a los fitoestrógenos hasta las células diana donde podrían competir por los receptores con los estrógenos endógenos, interfiriendo así los procesos mediados por estrógenos <sup>(48)</sup>.

#### *Inhibición enzimática*

Los dos enterolignanos principales, especialmente ENL, son inhibidores de varias enzimas del metabo-

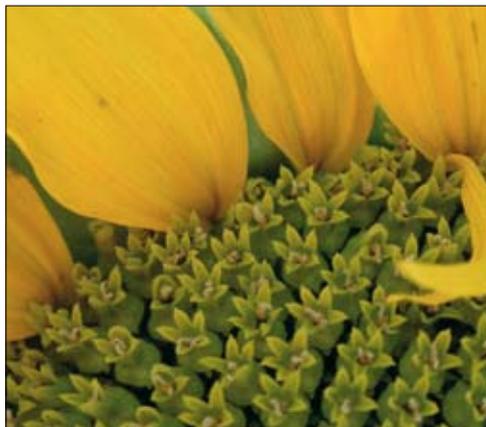


FIGURA 7. Girasol. Foto: B. Vanaclocha.

lismo de los esteroides tales como la aromatasas. Ésta es una enzima que cataliza la conversión de los andrógenos en estrógenos en muchos tejidos y que puede tener algún papel en el desarrollo del cáncer de mama y en la respuesta al tratamiento. Adlercreutz *et al.* <sup>(49)</sup> demostraron que ENL es un inhibidor moderado de la aromatasas de la placenta, mientras que END es un inhibidor algo más débil. Wang *et al.* <sup>(50)</sup> demostraron que 7 lignanos, entre ellos ENL y END, inhiben la aromatasas en cultivos celulares de preadipocitos humanos. Según los autores, esto sugiere un mecanismo que explicaría cómo el consumo de alimentos vegetales ricos en lignanos puede contribuir a la reducción de enfermedades estrógeno-dependientes, como es el caso del adenocarcinoma de mama.

Además, ENL inhibe la 5 $\alpha$ -reductasa y la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa <sup>(51)</sup>. Probablemente debido a estos efectos inhibidores, los lignanos reducen los niveles plasmáticos de estradiol y andrógenos libres (testosterona y dehidrotestosterona), ejerciendo, por lo tanto, un efecto quimioprotector contra neoplasias hormonodependientes <sup>(49,52)</sup>.

Tanto ENL como END reducen significativamente la proliferación de varias líneas celulares de cáncer de colon humano, pero estas células no son sensibles al estradiol y, en consecuencia, estos lignanos deben actuar por otro mecanismo diferente al que les proporciona su actividad antiestrogénica <sup>(53)</sup>.

La colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilasa es la enzima limitante de la velocidad en la formación de los ácidos biliares. Sanghi *et al.* <sup>(54)</sup> demostraron que END y ENL exhiben *in vitro* propiedades inhibitorias significati-

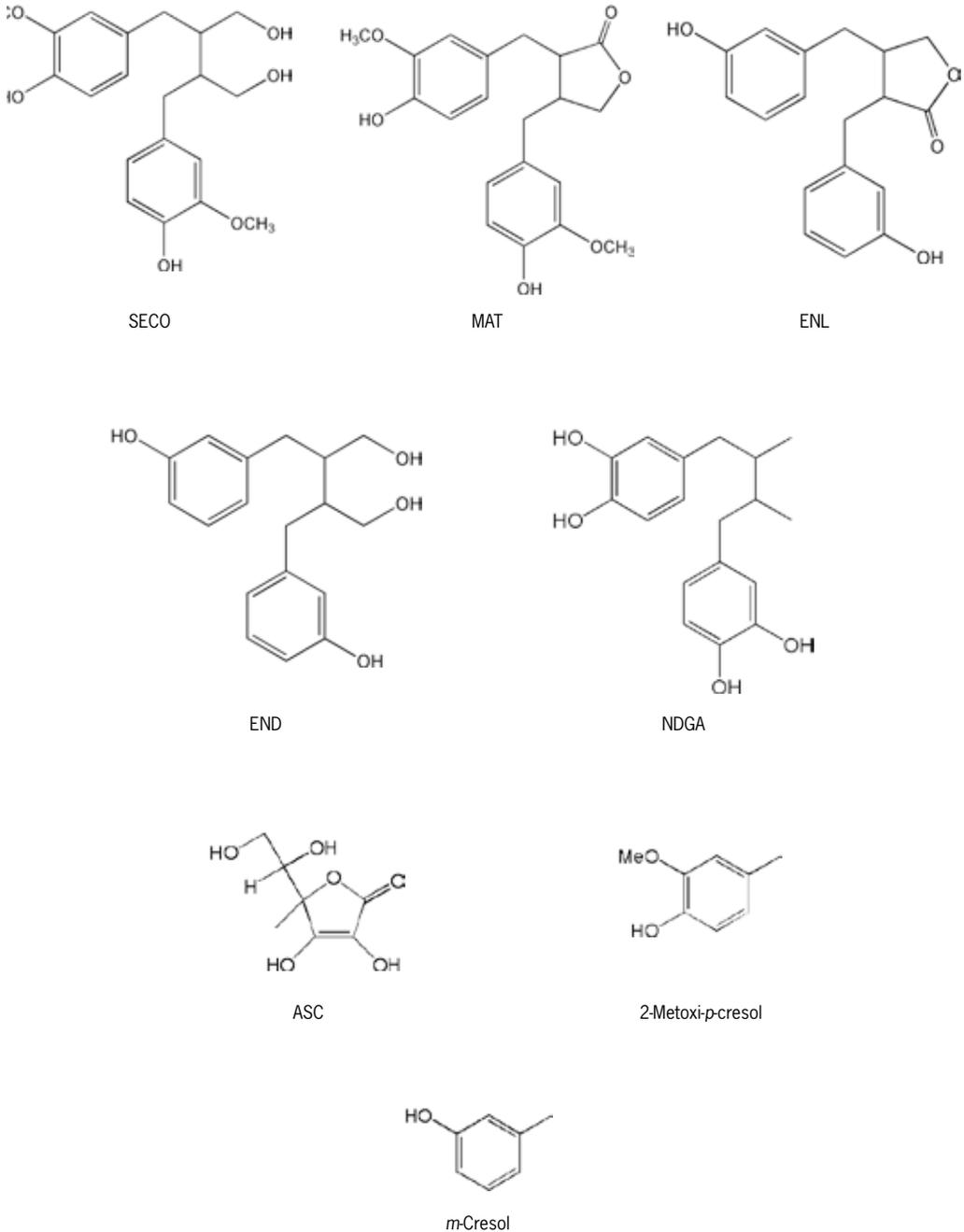


FIGURA 8. Lignanos con actividad antioxidante (SECO, MAT, END, ENL y NDGA) y sustancias empleadas en la comparación de la actividad. SECO: secoisolariciresinol, MAT: matairesinol, END: enterodiol, ENL: enterolactona, NDGA: ácido nordihidroguayárico, ASC: ácido ascórbico.



vas de dicha enzima. Los autores especulan con la hipótesis de que los lignanos pueden proporcionar alguna protección contra el cáncer de colon, basándose en la correlación entre el riesgo de cáncer colorrectal y los niveles de ácido desoxicólico en las heces. Por consiguiente, la inhibición de la colestero $l$  7 $\alpha$ -hidroxilasa por los lignanos disminuiría los niveles de ácidos biliares primarios y por tanto prevendrían la acumulación de ácido desoxicólico en el colon.

### Actividad antioxidante, prevención de enfermedades cardiovasculares

Aunque, como se ha visto, los fitoestrógenos han recibido una considerable atención a causa de su papel como sustancias preventivas del cáncer debido a su actividad antiestrogénica, también presentan actividad antioxidante. Éste es otro posible mecanismo anticarcinogénico, especialmente en células que no expresan receptores para los estrógenos<sup>(55,56)</sup>. Existe una amplia evidencia de que el daño oxidativo de los lípidos marca el comienzo de la formación de la placa de ateroma que puede dar lugar a enfermedades cardiovasculares. Debido a su capacidad para ceder hidrógenos, como otros polifenoles, la enterolactona puede actuar como antioxidante y así contribuir a la salud cardiovascular. De hecho, hay estudios epidemiológicos que indican que elevadas concentraciones de lignanos en orina disminuyen el riesgo de enfermedades coronarias<sup>(57,58)</sup>. Por otra parte, hay evidencias de que los bajos niveles séricos de enterolactona están asociados con elevados niveles plasmáticos de isoprostanos F<sub>2</sub>, compuestos que resultan de la oxidación por radicales libres del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana plasmática o de las LDL circulantes y que son considerados, por lo tanto, indicadores de la peroxidación de los lípidos en humanos<sup>(59)</sup>. Además, cada vez hay más evidencias de que la progresión de la aterosclerosis está relacionada con la peroxidación de los lípidos, que al igual que ocurre con otros compuestos bifenólicos es inhibida por la enterolactona<sup>(57,59)</sup>. Se cree que debido a que ésta se une a SHBG, puede pasar libremente al interior celular, donde puede ejercer este efecto protector contra la oxidación por radicales libres.

Los bajos niveles de SHBG están asociados con partículas LDL más pequeñas y densas (compactas), más sensibles a la oxidación, lo cual está relacionado con un mayor riesgo de sufrir enferme-

dades coronarias. Uno de los mecanismos por los que los lignanos podrían proteger contra la aterosclerosis sería mediante la estimulación de la producción hepática de SHBG<sup>(57)</sup>, que afectaría de un modo paralelo a la síntesis de las LDL que serían ahora mayores y más resistentes a la oxidación.

Se ha evaluado la actividad antioxidante de los lignanos vegetales secoisolariciresinol (SEC) y matairesinol (MAT) y de los enterolignanos ENL y END<sup>(60)</sup>, encontrándose que los dos primeros tienen una actividad comparable a la del conocido antioxidante ácido nordihidroguayaráctico (NDGA) y mayor que la del ácido ascórbico (ASC). Los enterolignanos mostraron en este ensayo una actividad bastante menor. El grado de hidroxilación es el determinante principal del poder reductor de los polifenoles de la dieta; no obstante, los grupos metoxilo presentes en los lignanos vegetales SECO y MAT y ausentes en sus enterolignanos derivados, END y ENL, deben ser los responsables de las diferentes actividades antioxidantes observadas. Esto se ha demostrado empleando 2-metoxi-*p*-cresol y *m*-cresol como modelos de los lignanos de plantas y enterolignanos, respectivamente<sup>(61)</sup> (FIGURA 7).

### Conclusión

El interés científico de los lignanos no está relegado al meramente académico. Por el contrario, estos productos naturales poseen un amplio rango de actividades, siendo incluso empleados en clínica como antineoplásicos (derivados de la podofilotoxina). El hecho de que continuamente se caractericen nuevas estructuras, muchas de ellas con actividades relevantes, unido al descubrimiento de que están presentes en humanos, donde parecen desempeñar importantes funciones en la prevención de ciertos tipos de cáncer, ha hecho que estos compuestos resulten atractivos no sólo para los químicos de productos naturales, sino que han captado el interés de bromatólogos e investigadores de varias ramas de la medicina, así como de la industria farmacéutica y de la alimentación.

### Dirección de contacto

Carlos José Boluda

Instituto Universitario de Bio-orgánica "Antonio González"  
Universidad de La Laguna  
Carretera de la Esperanza, 2  
38206 La Laguna · Tenerife · Islas Canarias · España  
cjoseboluda@yahoo.es



## Referencias bibliográficas

- Raffaelli B, Hoikkala A, Leppälä E, Wähälä K. Enterolignans. *J Chromatogr B* 2002; 777: 29-43.
- Morton MS, Chan PSF, Cheng C, Blacklock N, Matos-Ferreira A, Abranches-Monteiro L, et al. Lignans and isoflavonoids in plasma and prostatic fluid in men: samples from Portugal, Hong Kong, and the United Kingdom. *Prostate* 1997; 32: 122-128.
- Morton MS, Matos-Ferreira A, Abranches-Monteiro L, Correia R, Blacklock N, Chan PSF., et al. Measurement and metabolism of isoflavonoids and lignans in the human male. *Cancer Lett* 1997; 114: 145-151.
- Adlercreutz H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect* 1995; 103 (suppl. 7): 103-112.
- Liggins J, Grimwood R, Bingham SA. Extraction and quantification of lignan phytoestrogens in food and human samples. *Anal Biochem* 2000; 287: 102-109.
- Wang LQ. Mammalian phytoestrogens: enterodiol and enterolactone. *J Chromatogr B* 2002; 777: 289-309.
- Axelsson M, Setchell KDR. The excretion of lignans in rats – evidence for an intestinal bacterial source for this new group of compounds. *FEBS Lett* 1981; 123: 337-342.
- Mazur W. Phytoestrogens: Occurance in Foods, and Metabolism of Lignans in Man and Pigs, PhD dissertation University of Helsinki, Finland, 2000.
- Adlercreutz H, van der Wildt J, Kinzel J, Attalla H, Wahala K, Makela T, et al. Lignan and isoflavonoid conjugates in human urine. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 52: 97-103.
- Adlercreutz H, Fotsis T, Lampe J, Wähälä K, Makela T, Brunow G, et al. Quantitative determination of lignans and isoflavonoids in plasma of omnivorous and vegetarian women by isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53 (Suppl. 215): 5-18.
- Axelsson M, Setchell KDR. Conjugation of lignans in human urine. *FEBS Lett* 1980; 122: 49-53.
- Adlercreutz H, Fotsis T, Kurzer MS, Wähälä K, Makela T, Hase T. Isotope dilution gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of unconjugated lignans and isoflavonoids in human feces, with preliminary results in omnivorous and vegetarian women. *Anal Biochem* 1995; 225: 101-108.
- Rowland IR, Wiseman H, Sanders TA, Adlercreutz H, Bowey EA. Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equol production by the gut microflora. *Nutr Cancer* 2000; 36: 27-32.
- Adlercreutz H, Mazur W, Bartels P, Elomaa V, Watanabe S, Wähälä K, et al. Phytoestrogens and prostate disease. *J Nutr* 2000; 130: 658S-659S
- Bannwart C, Adlercreutz H, Fotsis T, Wähälä K, Hase T, Brunow G. Identification of o-desmethylangolensin, a metabolite of daidzein and matairesinol, one likely plant precursor of the animal lignan enterolactone, in human urine. *Finn Chem Lett* 1984; (4-5), 120-125.
- Bannwart C, Adlercreutz H, Wähälä K, Brunow G, Hase T. Detection and identification of the plant lignans lariciresinol, isolariciresinol and secoisolariciresinol in human urine. *Clin Chim Acta* 1989; 180: 293-301.
- Saarinen NM, Warri A, Makelä SI, Eckerman C, Reunanen M, Ahotupa M, et al.. Hydroxymatairesinol, a novel enterolactone precursor with antitumor properties from coniferous tree (*Picea abies*). *Nutr Cancer* 2000; 36: 207-216.
- Heinonen S, Nurmi T, Liukkonen K, Poutanen K, Wähälä K, Deyama T, et al. In vitro metabolism of plant lignans: new precursors of mammalian lignans enterolactone and enterodiol. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 3178-3186.
- Meagher LP, Beecher GR. Assessment of data on the lignan content of foods. *J Food Compos Anal* 2000; 13: 935-947.
- Thompson LU, Robb P, Serraino M, Cheung F. Mammalian lignan production from various foods. *Nutr Cancer* 1991; 16: 43-52.
- Cunnane SC, Thompson LU (Eds.). Flaxseed in Human Nutrition. Champaign, IL: AOCS Press, 1995.
- Nesbitt PD, Lam Y, Thompson LU. Human metabolism of mammalian lignan precursors in raw and processed flaxseed. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 549-555.
- Begum AN, Nicolle C, Mila I, Lapiere C, Nagano K, Fukushima K, et al. Dietary lignins are precursors of mammalian lignans in rats. *J Nutr* 2004; 134: 120-127.
- Juntunen KS, Mazur WM, Liukkonen KH, Uehara M, Poutanen KS, Adlercreutz HC, et al. Consumption of wholemeal rye bread increases serum concentrations and urinary excretion of enterolactone compared with consumption of white wheat bread in healthy Finnish men and women. *Br J Nutr* 2000; 84: 839-846.
- Nicolle C, Manach C, Morand C, Mazur W, Adlercreutz H, Révész C, et al. Mammalian lignan formation in rats fed a wheat bran diet. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 6222-6226.
- Ganong WF. Fisiología Médica. Mexico: El Manual Moderno, 1990.
- Mc Inerney EM, Tsai MJ, O'Malley BS, Katzenellenbogen BS. Analysis of estrogen receptor transcriptional enhancement by a nuclear hormone receptor coactivator. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; 93: 10069-10073.
- Ekena K, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS. Determinants of ligand specificity of estrogen receptor- $\alpha$ : estrogen versus androgen discrimination. *J Biol Chem* 1998; 273: 693-699.
- Montano MM, Katzenellenbogen BS. The quinone reductase gene: a unique estrogen receptor-regulated gene that is activated by antiestrogens. *Proc Nat Acad Sci USA* 1997; 94: 2581-2586.
- Chiechi LM. Dietary phytoestrogens in the prevention of long-term postmenopausal diseases. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67: 39-40.
- Phipps WR, Martin MC, Lampe JW, Slavin JL, Kurzer MS. Effect of flax seed ingestion on the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1215-1219.
- Brooks JD, Ward WE, Lewis JE, Hilditch J, Nickell L, Wong E., et al. Supplementation with flaxseed alters estrogen me-



- tabolism in postmenopausal women to a greater extent than does supplementation with an equal amount of soy. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 318-325.
33. Adlercreutz H, Fotsis T, Bannwart C, Wähälä K, Mäkelä T, Brunow G, et al. Determination of urinary lignans and phytoestrogen metabolites, potential antiestrogens and anticarcinogens, in urine of women on various habitual diets. *J Steroid Biochem* 1986; 25: 791-797.
  34. Rose DP. Dietary fiber, phytoestrogens, and breast cancer. *Nutrition* 1992; 8: 47-51.
  35. Boccardo F, Lunardi G, Guglielmini P, Parodi M, Murialdo R, Schettini G, et al. Serum enterolactone levels and the risk of breast cancer in women with palpable cysts. *Eur J Cancer* 2004; 40: 84-89.
  36. Bernstein L, Ross RK. Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 48-65.
  37. Adlercreutz H, Fotsis T, Heikkinen R, Dwyer JT, Woods BR, Goldin SL, et al. Excretion of the lignans enterolactone and enterodiol and of equol in omnivorous and vegetarian postmenopausal women and in women with breast cancer. *Lancet* 1982; 2: 1295-1299.
  38. Mousavi Y, Adlercreutz H. Enterolactone and estradiol inhibit each other's proliferative effect on MCF-7 breast cancer cells in culture. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41: 615-619.
  39. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Nack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63: 963-966.
  40. Serraino M, Thompson LU. The effect of flaxseed supplementation on early risk markers for mammary carcinogenesis. *Cancer Lett* 1991; 60: 135-142.
  41. Serraino M, Thompson LU. The effect of flaxseed supplementation on the initiation and promotional stages of mammary tumorigenesis. *Nutr Cancer* 1992; 17: 153-159.
  42. Kilkinen A, Virtamo J, Virtanen MJ, Adlercreutz H, Albanes D, Pietinen P. Serum enterolactone concentration is not associated with prostate cancer risk in a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1209-1212.
  43. Kilkinen A, Virtamo J, Vartiainen E, Sankila R, Virtanen MJ, Adlercreutz H, et al. Serum enterolactone concentration is not associated with breast cancer risk in a nested case-control study. *Int J Cancer* 2004; 108: 277-280.
  44. Best y Taylor. *Bases Fisiológicas de la práctica médica*. 11ª edición, p 997. Argentina: Panamericana, 1986.
  45. Mousavi Y, Adlercreutz H. Genistein is an effective stimulator of sex hormone-binding globulin production in hepatocarcinoma human liver cancer cells and suppresses proliferation of these cells in culture. *Steroids* 1993; 58: 301-304.
  46. Martin ME, Haourigui M, Pelissero C, Benassayag C, Nunez EA. Interactions between phytoestrogens and human sex steroid binding protein. *Life Sci* 1996; 58: 429-436.
  47. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 58-68.
  48. Markaverich BM, Roberts RR, Alejandro MA, Johnson GA, Middlecith BS, Clark JH. Bioflavonoid interaction with rat uterine type II binding sites and cell growth inhibition. *J Steroid Biochem* 1988; 30: 71-78.
  49. Adlercreutz H, Bannwart C, Wähälä K, Mäkelä T, Brunow G, Hase T, et al. Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 44: 147-153.
  50. Wang C, Mäkelä T, Hase T, Adlercreutz H, Kurzer MS. Lignans and flavonoids inhibit aromatase enzyme in human preadipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 50: 205-212.
  51. Evans BA, Griffiths K, Morton MS. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J Endocrinol* 1995; 147: 295-302.
  52. Adlercreutz H, Höckerstedt K, Bannwart C, Bloigu S, Hämäläinen E, Fotsis T, et al. Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens, on enterohepatic circulation and liver metabolism of estrogens and on sex hormone binding globulin (SHBG). *J Steroid Biochem* 1987; 27: 1135-1144.
  53. Sung MK, Lautens M, Thompson LU. Mammalian lignans inhibit the growth of estrogen-independent human colon tumor cells. *Anticancer Res* 1998; 18: 1405-1408.
  54. Sanghvi WF, Diven H, Seltman V, Warty M, Rizk D, Kritchevsky KDR, et al. En: *Kritchevsky D, Parletti R, Holmes WL (Eds). Drugs Affecting Lipid Metabolism, Vol 8, p 311*. New York: Plenum Press, 1984.
  55. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic Res* 1997; 26: 63-70.
  56. Wei H, Bowen R, Cai Q, Barnes S, Wang Y. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 208: 124-130.
  57. Vanharanta M, Voutilainen S, Lakka TA, van der Lee M, Adlercreutz H, Salonen JT. Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population-based case-control study. *Lancet* 1999; 354: 2112-2115.
  58. Pietinen P, Rimm EB, Korhonen P, Hartman AM, Willet WC, Albanes D, et al. Intake of dietary fiber and risk of coronary heart disease in a cohort of Finnish men. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study. *Circulation* 1996; 94: 2720-2727.
  59. Vanharanta M, Voutilainen S, Nurmi T, Kaikkonen J, Roberts LJ, Morrow JD, et al. Association between low serum enterolactone and increased plasma F2-isoprostanes, a measure of lipid peroxidation. *Atherosclerosis* 2002; 160: 465-469.
  60. Niemeyer HB, Metzler M. En: *Pfannhauser W, Fenwick GR, Khokhar S (Eds) Biological-Active Phytochemicals in Food*, pp 394-5. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2001.
  61. Niemeyer HB, Metzler M. Differences in the antioxidant activity of plant and mammalian lignans. *J Food Eng* 2003; 56: 255-256.