



FIGURA 1. *Carthamus tinctorius*. Foto: B. Vanaclocha.

Lignanos (2): actividad farmacológica

Carlos J. Boluda^a

Beatriz Duque^b

Gergely Gulyas^a

Zulma Aragón^c

M^a Amelia Duque^d

Félix Díez^e

^a Leibniz Institute of Plant Biochemistry (Halle, Alemania)

^b Servicio Canario de Salud (Santa Cruz de Tenerife)

^c Instituto Universitario de Bioorgánica Antonio González (La Laguna, Tenerife)

^d Hospital Universitario de Canarias (La Laguna, Tenerife)

^e Instituto de Atención Social y Sociosanitaria (Santa Cruz de Tenerife)

Abstract

Regarding the pharmacological activities, lignans are mainly known by their cytotoxic activity that is very important in cyclolignans. Nevertheless, these natural products are also inhibitors of AMPc phosphodiesterase, protectors against hepatotoxins and they act on the gastrointestinal tract, cardiovascular system and central nervous system. They have also shown antiinflammatory and antiviral activities, as well as on the platelet activating factor (PAF). Finally, they also have phytoestrogenic properties, that will be described in the third part of these series of papers on lignans.

Key words

Lignans, pharmacological activity, cytotoxic activity.

Resumen

En lo que a actividad farmacológica se refiere, los lignanos son principalmente conocidos por su actividad citotóxica, que es particularmente importante en el grupo de los ciclolignanos. No obstante, estos productos naturales también son inhibidores de la fosfodiesterasa del AMPc, confieren protección frente a hepatotoxinas, actúan sobre el tracto gastrointestinal, sistema cardiovascular y sistema nervioso central. También han demostrado tener actividad antiinflamatoria, antiviral y sobre el factor activador de plaquetas (PAF). Finalmente, tienen propiedades fitoestrogénicas, que serán tratadas en la tercera parte de esta serie de artículos sobre lignanos.

Palabras clave

Lignanos, actividad farmacológica, actividad citotóxica.



Introducción

Las propiedades farmacológicas de las plantas ricas en lignanos son conocidas desde hace varios siglos. Así, hace aproximadamente 500 años, tanto los nativos del Himalaya como los indios norteamericanos de Maine sabían que los extractos de las raíces y rizomas de especies del género *Podophyllum* tenían propiedades catárticas y venenosas⁽¹⁾. Por otra parte, los colonizadores de América también sabían que las raíces y rizomas de mandrágora americana (*Podophyllum peltatum*) tenían ciertas propiedades como purgante, antihelmíntico y vesicante^(2,3).

También la medicina tradicional china y la japonesa recurrieron a la utilización de plantas con alto contenido en lignanos. Por ejemplo, la corteza seca de *Fraxinus japonica* ha sido utilizada durante cientos de años en Japón como diurética, anti-hipertensiva, analgésica y antirreumática⁽¹⁾. La corteza de *Olea europaea* se ha empleado en Oriente como antipirético, antirreumático, tónico y como remedio para la escrofulosis, una afección tuberculosa de la piel, articulaciones, vasos linfáticos subcutáneos y ganglios linfáticos que generalmente se localiza en el cuello⁽⁴⁾. Estas propiedades terapéuticas se atribuyen a lignanos que han sido aislados de dicha planta⁽⁵⁾.

A excepción de los obtenidos de especies del género *Podophyllum* y el ácido nordihidroguayarético, los lignanos no parecen estar implicados en intoxicaciones humanas o animales⁽⁶⁾. No obstante, el serrín del cedro rojo (*Thuja plicata*) produce asma y rinitis alérgica en ciertos individuos. Esta patología, conocida con el nombre de asma del cedro rojo occidental, es un problema común en la industria maderera y se sabe que es debida a un lignano, el ácido plicático⁽⁷⁾. Desde un principio se pensó que se trataba de una respuesta alérgica y no el resultado de una irritación ya que dicha reacción se manifiesta sólo en determinados individuos⁽⁸⁾. Actualmente se sabe que el ácido plicático induce broncoconstricción acompañada de niveles elevados de histamina y leucotrienos E4⁽⁹⁾.

En el presente trabajo, se efectúa una revisión de las principales actividades farmacológicas de los lignanos, dejando para un próximo artículo los relacionados con su interés como fitoestrógenos.

Inhibición de la fosfodiesterasa del AMPc

Algunos lignanos del tipo de las dibencilbutirolac-

tonas y de los furofuranos inhiben la acción de la AMPc-fosfodiesterasa⁽¹⁾ por lo que prolongan o intensifican la actividad de la adrenalina al disminuir la velocidad de degradación del AMPc. Los lignanos que muestran esta actividad, como matairesinol y arctigenina, son potenciales agentes antiasmáticos ya que los niveles elevados de AMPc están implicados en la relajación del músculo liso de las vías respiratorias superiores, al prevenir la activación de las células mediadoras de la respuesta inflamatoria⁽¹⁰⁾.

El matairesinol, que posee dos anillos de guayacilo (4-hidroxi-3-metoxifenilo) (FIGURA 2), muestra una actividad elevada, mientras que la arctigenina, que consta de un anillo de guayacilo y otro de veratrilo (3,4-dimetoxifenilo), muestra una actividad menor. Por último, en otro compuesto de este tipo, en el que los dos anillos son de veratrilo, la actividad inhibitoria se ve reducida a la tercera parte de la del matairesinol. Por lo tanto, parece ser que el guayacilo es el sustituyente óptimo para los lignanos inhibidores de la fosfodiesterasa de AMPc⁽¹¹⁾. En cualquier caso, la relación estructura-actividad es compleja. Así, la glucosilación en la posición 4 tanto de la arctigenina como del matairesinol, conduce a la pérdida de la actividad, pero ésta queda retenida en el caso del matairesinol si éste es glucosilado tanto en la posición 4' como 4, es decir que el diglucósido mantiene la actividad^(11,11).

De los lignanos furofuránicos hay que destacar el pinoresinol (FIGURA 2), un inhibidor muy efectivo de la fosfodiesterasa del AMPc. También los productos (+)-1-acetoxipinoresinol y (+)-1-acetoxipinoresinol 4''-O-metiléter muestran *in vitro* una elevada actividad inhibitoria de esta enzima ($CI_{50} = 3,2 \times 10^{-5} M$ y $11,5 \times 10^{-5} M$, respectivamente)⁽⁵⁾. Al igual que ocurría para los lignanos del grupo de las debencilbutirolactonas, el grupo guayacilo parece ser el óptimo para desarrollar la actividad inhibitoria⁽¹¹⁾.

La capacidad que tienen estos lignanos para inhibir la fosfodiesterasa del AMPc también puede explicar otras propiedades farmacológicas de estos compuestos. Así por ejemplo, el monoglucósido del pinoresinol tiene un efecto hipertensor⁽¹²⁾, mientras que por otra parte, el diglucósido del siringaresinol y la episesartemina disminuyen el comportamiento agresivo en animales de laboratorio⁽¹⁾.

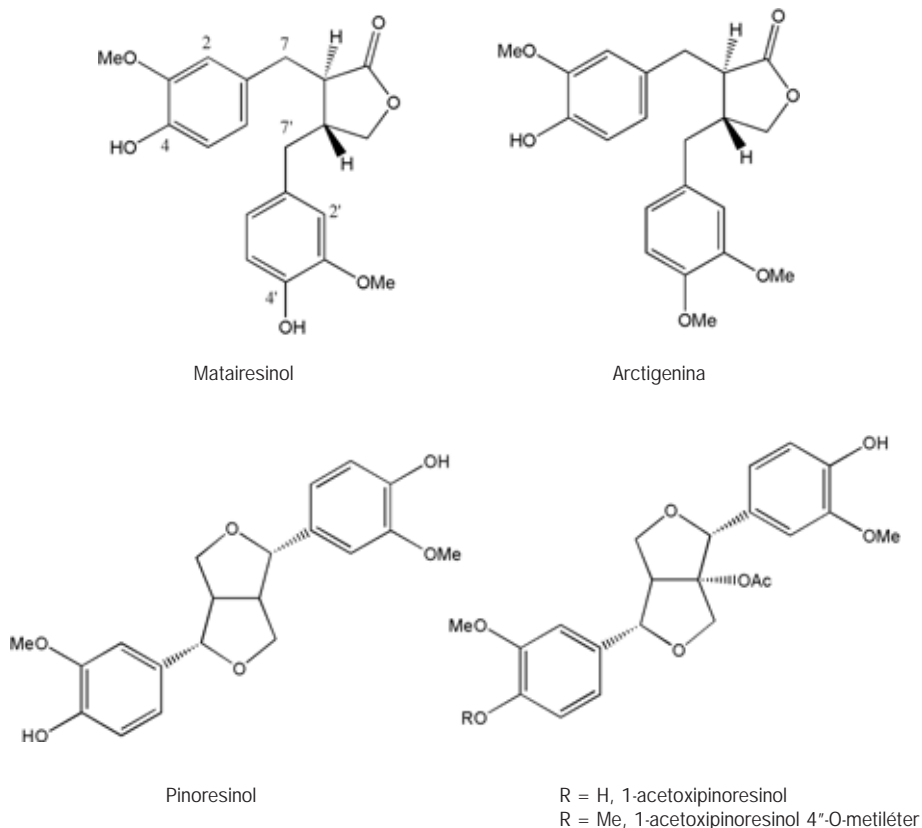


FIGURA 2. Lignanos inhibidores de la fosfodiesterasa del AMPc.

Actividad citotóxica

Gran parte del interés que han despertado estos productos naturales se debe a la actividad antitumoral mostrada por los ciclolignanos del grupo de la podofilotoxina (FIGURA 3) que se aísla de *Podophyllum peltatum* y *Podophyllum hexandrum*. No obstante, este lignano muestra una severa toxicidad gastrointestinal por lo que no es apto para uso clínico. En cambio sus derivados semi-sintéticos como etopósido y tenipósido, se emplean, bien solos o conjuntamente con otros fármacos, para el tratamiento del linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, el carcinoma de células pequeñas (oat-cell) y la leucemia aguda (13-15). La podofilotoxina actúa inhibiendo el ensamblaje de los microtúbulos durante la mitosis quedando ésta

detenida en metafase. Sin embargo, etopósido y tenipósido parecen tener otro mecanismo de acción (16): en este caso, la actividad citotóxica es consecuencia de la capacidad de estos compuestos para formar complejos terciarios estables con la topoisomerasa II y con el DNA, lo que conduce a fracturas en la doble hélice, quedando el ciclo celular detenido en la fase G2. Esto produce en último término la muerte de la célula (10).

Otros lignanos también presentan actividad antitumoral, como es el caso de (-)-steganacina y (-)-steganangina aisladas de la corteza y madera de *Steganotaenia araliacea* y que muestran actividad antileucémica *in vivo* contra cierto tipo de leucemia murina y también *in vitro* en células del carcinoma nasofaríngeo humano (17). Recientemente

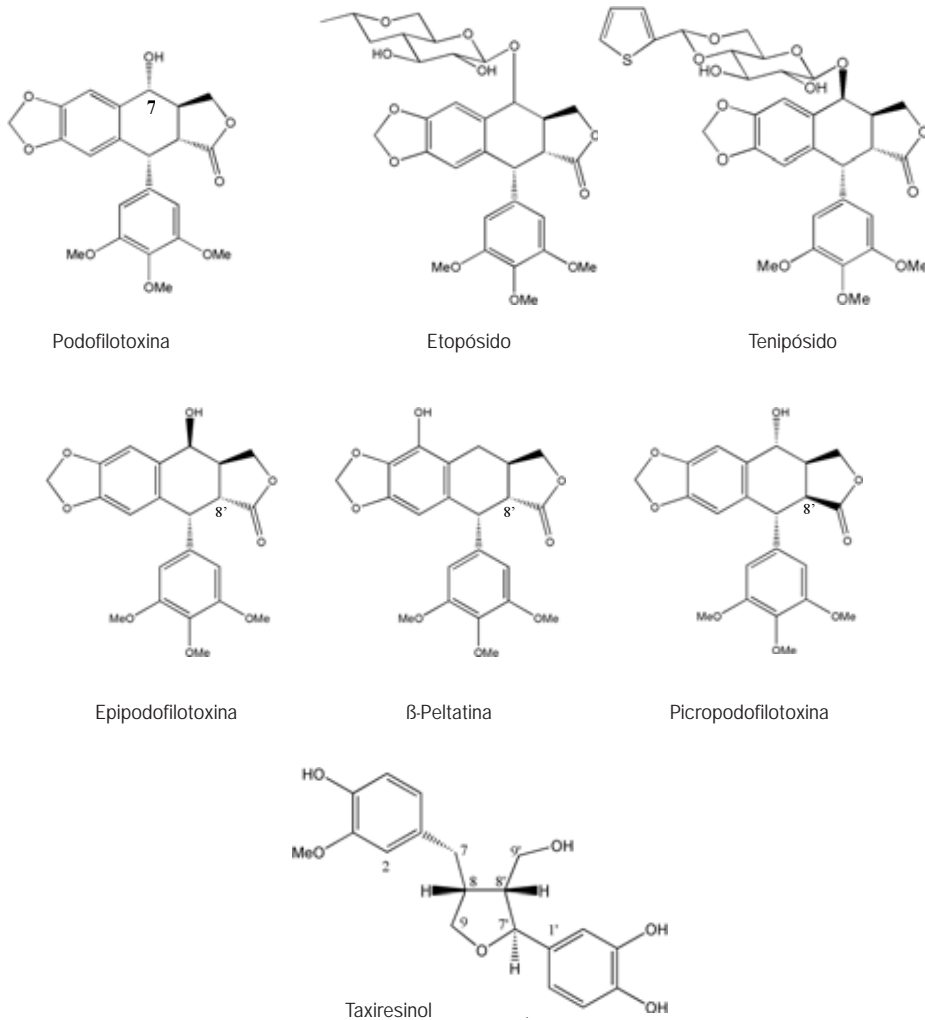


FIGURA 3. Lignanos naturales y semisintéticos con actividad citotóxica.

también se ha visto que lignanos aislados de *Schisandra heryni* producen fragmentación del DNA a la vez que poseen una citotoxicidad relevante frente a células de leucemia y células Hela *in vitro* ⁽¹⁸⁾.

Observando las estructuras de los lignanos con actividad citotóxica es difícil identificar una característica estructural común que explique su actividad. Muchos de ellos poseen un anillo lactónico de cinco miembros, dos fenilos sustituidos, (uno

con tres metoxilos en las posiciones 3, 4 y 5 y otro con un grupo metilendioxi) separados por una cadena de cuatro carbonos. La importancia del anillo lactónico en la actividad de estos compuestos aún no se ha comprendido pues existen lignanos con actividad antitumoral que no lo poseen. El grupo metilendioxi está presente en muchos de ellos, lo que sugiere la importancia de este grupo para producir esta actividad ⁽¹¹⁾.



Del estudio de la relación estructura-actividad de análogos de la podofilotoxina llevado a cabo por Kelleher ⁽¹⁹⁾ es posible concluir que la configuración del hidroxilo sobre C-7 (FIGURA 3) es importante para la actividad antitumoral, pero su comprensión no es sencilla. La epipodofilotoxina (FIGURA 3), que difiere de la podofilotoxina en la estereoquímica de C-7, tiene una efectividad como agente citostático un orden de magnitud inferior. No obstante, al cambiar el grupo hidroxilo a otra parte de la molécula no se observa un efecto tan drástico en la actividad. Por ejemplo β -peltatina (FIGURA 3), con el hidroxilo en C-2, es un agente antitumoral más activo que la podofilotoxina. Por otra parte desoxipodofilotoxina, que carece de grupo hidroxilo, es casi igual de efectiva.

También se ha observado una reducción significativa de la actividad citotóxica cuando se reemplaza el grupo hidroxilo de β -peltatina por un sustituyente más voluminoso como un metoxilo o una glucosa ⁽¹⁹⁾. Aunque la glucosilación de podofilotoxina, para dar podofilotoxina β -D-glucopiranosido, produce una marcada reducción de la actividad, no desaparece por completo. De hecho, los derivados semisintéticos de la podofilotoxina usados en quimioterapia contra el cáncer han sido modificados precisamente de esta manera (FIGURA 3).

La disminución de la polaridad del resto glucosídico unido a C-7 por adición de un grupo fenilo, como en el caso de podofilotoxin-bencilideno-glucósido, produce un notable incremento de la citotoxicidad ⁽¹⁹⁾. Esto indica que para la actividad antitumoral, la polaridad del sustituyente en C-7 es también importante. En este sentido, resulta interesante el estudio de López-Pérez *et al.* ⁽²⁰⁾ acerca de la citotoxicidad de los ésteres del ácido norbornenocarboxílico y la podofilotoxina y sus epímeros y diasterómeros. Una de las conclusiones de dicho estudio es que el principal factor responsable de la citotoxicidad de estos derivados no es la lipofilia de resto unido a C-7, sino la precisa disposición espacial de un grupo voluminoso en el sitio de unión.

La configuración de C-8' parece tener un papel relevante en la determinación de esta actividad. Picropodofilotoxina (FIGURA 3) difiere de podofilotoxina (FIGURA 3) únicamente en la estereoquímica de C-8' y muestra una marcada atenuación de su acti-

vidad como citostático. En cualquier caso, esta clase de modificaciones no son suficientes para eliminar completamente la actividad ^(21,22). La sustitución en la podofilotoxina del anillo lactónico por otro furánico reduce severamente la actividad antitumoral. El compuesto resultante, anhidropodofilol, posee *in vitro* una toxicidad 3 órdenes de magnitud menor que la podofilotoxina ⁽¹⁹⁾.

Recientemente, también se ha visto que taxiresinol (FIGURA 3), lignano aislado de *Taxus wallichiana*, muestra *in vitro* una actividad anticancerígena notable contra líneas celulares de cáncer de colon, hígado, ovario y mama ⁽²³⁾.

Actividad hepatoprotectora

Algunos lignanos de los frutos de *Schizandra chinensis* atenúan los efectos dañinos que tienen ciertas toxinas sobre el hígado, a la vez que facilitan la función y regeneración hepáticas ⁽¹¹⁾. En la medicina tradicional asiática se emplean extractos de esta planta como tónico, antitumígeno ⁽²⁴⁾ y en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares ⁽²⁵⁾. Además, en Japón y este de Asia, los frutos se han utilizado como tratamiento contra la hepatitis aguda ⁽²⁶⁾.

Los frutos de *Schizandra* spp. contienen lignanos del tipo de los dibencilciclooctenos (unión C8-C8' y C2-C2'), como la gomisina A (FIGURA 4) que parece tener la capacidad de proteger de un modo eficiente el hígado del daño provocado por compuestos hepatotóxicos tales como tetracloruro de carbono, galactosamina y lipopolisacáridos.

Se ha visto que la gomisina A previene el daño hepático en ratas inducido por hepatotoxinas (paracetamol) ⁽²⁶⁾. También estimula la regeneración hepática después de una hepatectomía parcial y se cree que esto ocurre por estimulación de la biosíntesis y acumulación de putrescina y espermidina, poliaminas que desempeñan un papel bioquímico importante en la dicho proceso ⁽²⁷⁾, así como en la biosíntesis de DNA y RNA ⁽²⁸⁾. Además, la gomisina A inhibe la hepatocarcinogénesis inducida por 3'-metil-4-dimetilamino-azobenceno y reduce el daño muscular inducido por exceso de ejercicio ⁽¹⁰⁾. Schizandrina B (FIGURA 4) también posee un efecto hepatoprotector contra los efectos tóxicos de digitoxina e indometacina.

Las schisanterinas A, B, C y D (FIGURA 4) protegen el hígado y disminuyen los niveles séricos de GPT.

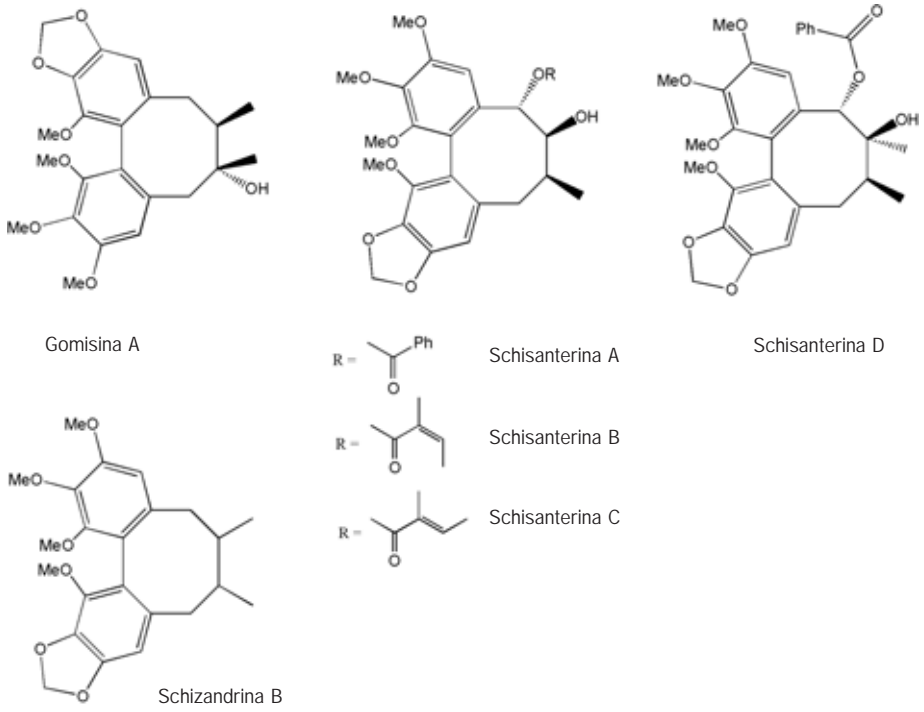


FIGURA 4. Dibencilciclooctenolignanos con actividad hepatoprotectora.

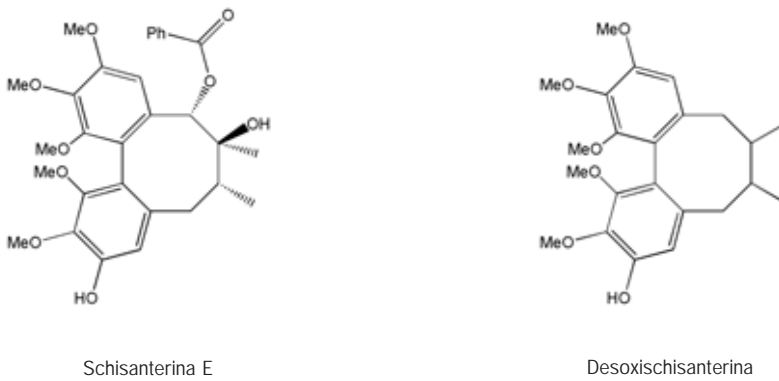


FIGURA 5. Dibencilciclooctenolignanos sin actividad hepatoprotectora frente a toxinas.



FIGURA 6. Lignanos con actividad frente al virus de la gripe.

Esta actividad ha sido demostrada tanto en ratones como en pacientes humanos con hepatitis de etiología vírica⁽¹¹⁾. Es interesante el hecho de que los compuestos que presentan esta actividad poseen al menos un grupo metilendioxi en su estructura, mientras que otros lignanos que son inactivos, como es el caso de schisanterina E y desoxischisanterina (FIGURA 5), carecen de este sustituyente⁽¹¹⁾. Esto sugiere que el grupo metilendioxi es necesario para poseer la actividad protectora frente a hepatotoxinas.

Actividad antivírica

Muchos lignanos poseen una potente actividad antiviral. Así pues se ha observado que el extracto crudo de *Podophyllum peltatum* reduce el efecto citopático del herpes simple tipo II, de influenza A y del virus vaccinia⁽²⁹⁾. Podofilotoxina, α -peltatina, β -peltatina, desoxipodofilotoxina y picropodofilotoxina son activas frente al virus del sarampión y el herpes simple tipo I⁽³⁰⁾. Podofilotoxina y (-)- α -peltatina son activas contra el citomegalovirus murino⁽³¹⁾. Rhinacantina E y rhinacantina F (FIGURA 6), aisladas de la planta medicinal *Rhinacanthus nasutus* (Acanthaceae), muestran actividad contra el virus de la influenza tipo A⁽¹⁰⁾.

Varios lignanos inhiben la replicación del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), aunque con diferentes mecanismos de acción. (-)-Arctigenina y (-)-traquelogenina inhiben la replicación del HIV-1 en células humanas infectadas. (-)-Arctigenina suprime la integración del DNA proviral en el genoma celular⁽³²⁾, pero es inactiva frente a la integrasa⁽³³⁾ purificada del HIV-1; en cambio, la 3,3'-desmetilarctigenina (FIGURA 7) muestra una fuerte inhibición de dicha enzima⁽³³⁾. El ácido 3'-O-metil-

nordihidroguayarático inhibe *in vivo* la transactivación de la transcripción viral regulada por Tat, interrumpiendo el ciclo vital del HIV de tipo salvaje y mutante⁽¹⁰⁾. También los análogos de lignanos ariltetrahidronaftalénicos han demostrado tener actividad anti HIV-1 siendo el compuesto 1 (FIGURA 7) el más activo de todos ellos. Este compuesto, al igual que en el caso de los lignanos arilnaftalénicos retrojusticidina B y filamicina B de *Phyllanthus myrtifolius* (Euphorbiaceae), es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa del HIV-1⁽³⁴⁾. Interioterina A y schisanterina D (FIGURA 7) aisladas de *Kadsura interior* (Schizandraceae), inhiben la replicación del HIV⁽³⁵⁾.

Actividad sobre el sistema nervioso central

Algunos lignanos tienen capacidad para actuar como depresores del SNC mientras que otros actúan como estimulantes. Así pues la (+)-nortraquelogenina deprime el SNC en conejos⁽³⁶⁾, mientras que prostalidinas A, B y C (FIGURA 8) de *Justicia prostrata* (Acanthaceae), endémica del oeste del Himalaya, muestran actividad activadora del SNC⁽³⁷⁾. Otros lignanos de especies de *Schizandra* también muestran esta actividad⁽³⁸⁾.

Actividad sobre el factor de activación plaquetaria

El factor de activación plaquetaria (PAF) actúa en varias respuestas hematológicas incluyendo la agregación plaquetaria y de neutrófilos, siendo además un importante mediador del asma y de la respuesta inflamatoria y alérgica, que implica broncoconstricción e incremento de la permeabilidad vascular^(1,39). Los inhibidores del PAF son interesantes ya que son potenciales antiasmáticos, antialérgicos y antiinflamatorios.

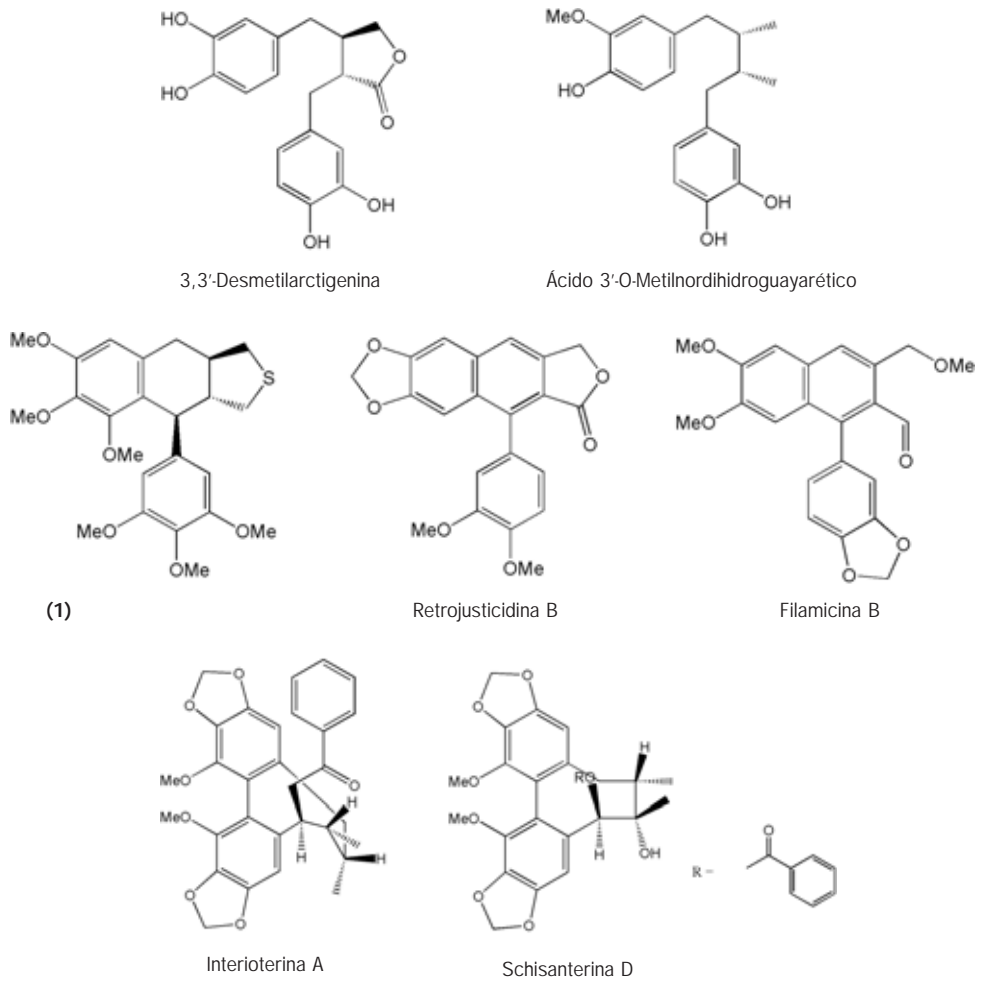
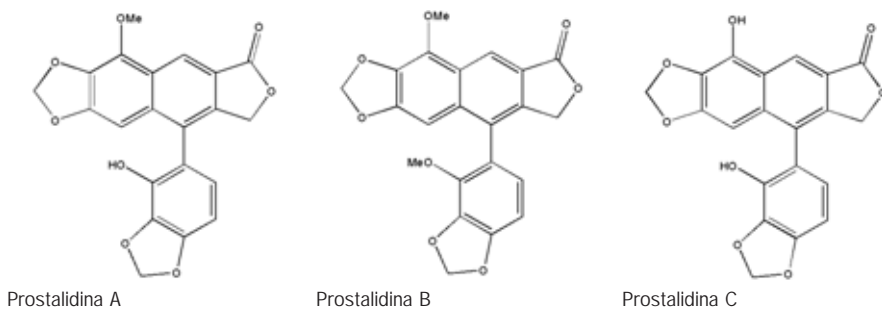


FIGURA 7. Lignanos con actividad anti-HIV.

FIGURA 8. Lignanos de *Justicia prostrata* con actividad estimulante del SNC.

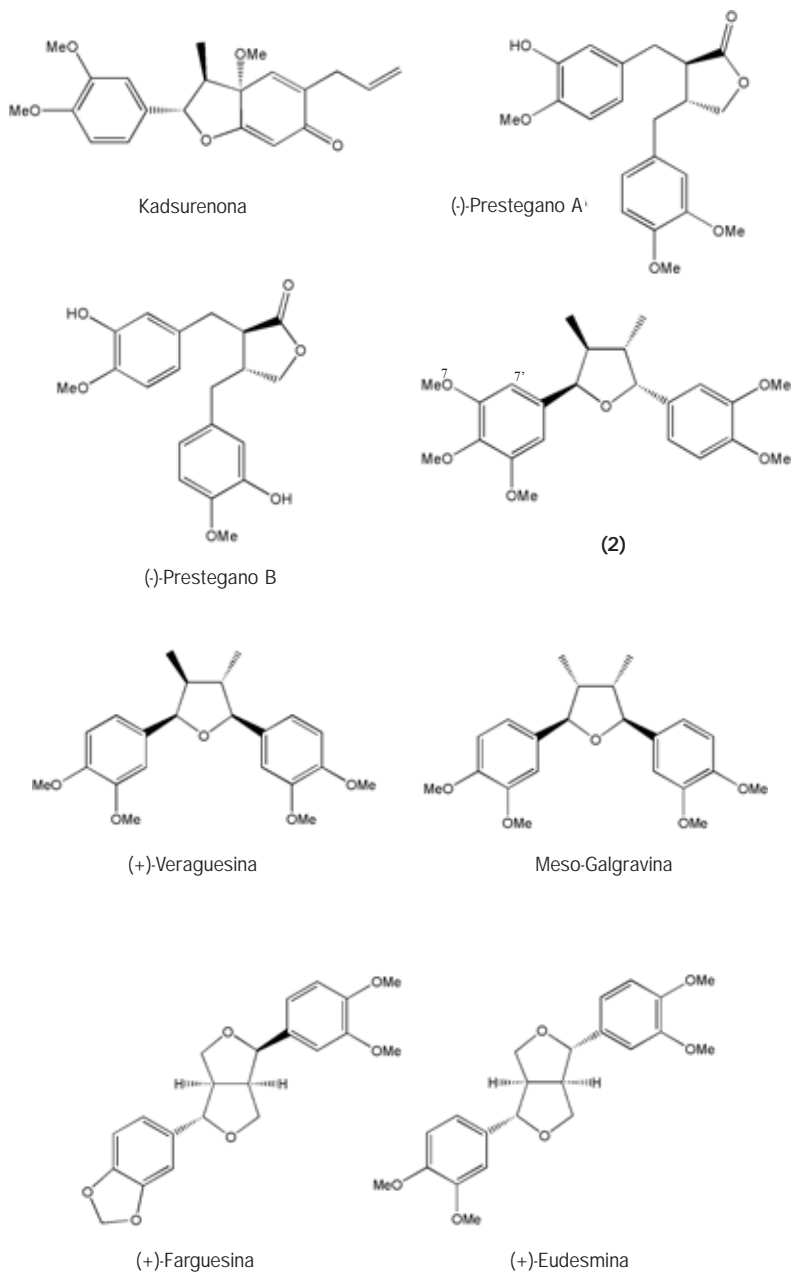


FIGURA 9. Lignanos con actividad inhibidora del PAF.

El neolignano kadsurenona (FIGURA 9), aislado de *Piper futokadsura* (Piperaceae), es un inhibidor del PAF en la agregación de neutrófilos humanos y además contrarresta los cambios cardiovasculares inducidos en conejos y el shock endotóxico en ratas⁽¹⁾. Las Kadsurenininas C y H aisladas de *Piper kadsura* también son activas como inhibidores del PAF⁽⁴⁰⁾. Otros inhibidores son el ácido (+)-dihidroguañarético, metoximatairesinol, los presteganos A y B (FIGURA 9) y el burserano, siendo este último un inhibidor moderado⁽¹⁾. No obstante, la atención se ha centrado principalmente en los lignanos tetrahidrofuránicos con la estructura 7,7'-epoxi, tales como el compuesto 2 (FIGURA 9) de origen sintético y que se ha mostrado como el más activo con Cl_{50} de 0.02 μ M⁽¹⁾. Los lignanos de origen natural de este grupo también son efectivos a concentraciones de entre 1 y 3 μ M, como es el caso de (+)-veraguensina, (+)-galbelgina y mesogalgravina⁽¹⁾ (FIGURA 9). También se han detectado antagonistas del PAF en lignanos furofuránicos aislados de flores de *Magnolia biondii*, usada en medicina china para el tratamiento del dolor de cabeza y la sinusitis. Los lignanos de esta planta con mayor actividad inhibidora del PAF son fargesina (FIGURA 9) (DE_{50} = 1,3 μ M) y eudesmina (DE_{50} = 1,7 μ M). Otros lignanos de *Magnolia kobus* han mostrado actividad contra la dermatitis de contacto⁽¹⁾.

Actividad sobre el tracto gastrointestinal

Los extractos de especies del género *Podophyllum* son conocidos por su capacidad para produ-

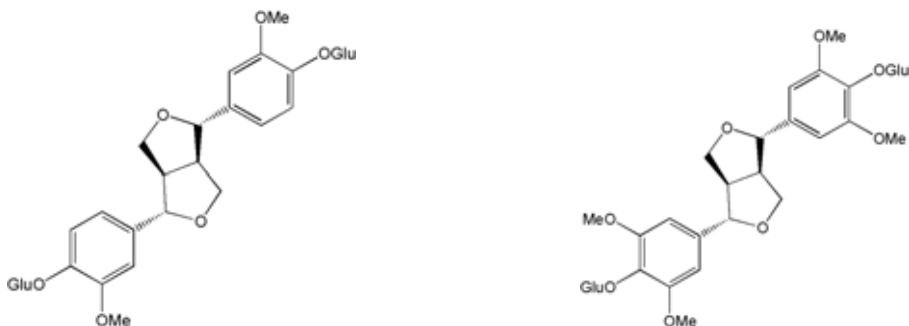
cir un efecto catártico, considerándose que es la podofilotoxina su constituyente activo. No obstante, en la actualidad se sabe que dicho efecto se debe también a α -peltatina, β -peltatina y 4'-desmetilpodofilotoxina⁽¹¹⁾.

La resina de *Podophyllum* produce una disminución tanto de la velocidad inicial como de la amplitud de las contracciones rítmicas en el intestino aislado, seguido de un incremento en la fuerza de contracción y disminución del tono. De forma similar la inyección intravenosa de podofilotoxina produce un incremento de la peristalsis y del tono intestinal, respuesta que no se altera al seccionar los nervios vago o esplácnico ni por efecto de la atropina⁽¹¹⁾. Pero la actividad catártica no parece estar restringida a podofilotoxina y sus análogos ya que, de las flores molidas de *Carthamus tinctorius* (Asteraceae), se ha aislado un lignano (2-hidroxiarctiina) con dicha actividad en animales de laboratorio y que impide que el polvo de estas flores pueda utilizarse con fines alimentarios⁽⁴¹⁾.

Actividad cardiovascular

También existen lignanos que tienen actividad sobre el sistema cardiovascular. *Acanthopomax senticosus*, conocida como ginseng de Siberia, se emplea ampliamente en Asia para ayudar al sistema cardiovascular durante el ejercicio prolongado⁽⁴²⁾. Esta actividad se atribuye a (+)-siringaresinol di-O- β -D-glucósido⁽⁴³⁾ (FIGURA 10).

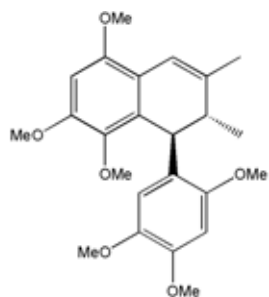
El diglucósido del pinoresinol (FIGURA 10) es el constituyente activo de la planta medicinal china



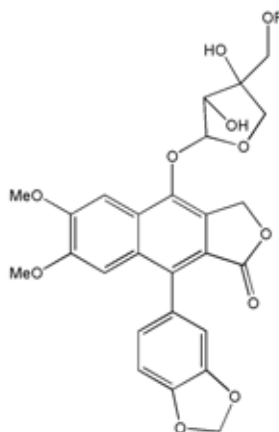
(+)-Siringaresinol di-O- β -D-glucopiranosido

(+)-Pinoresinol di-O- β -D-glucopiranosido

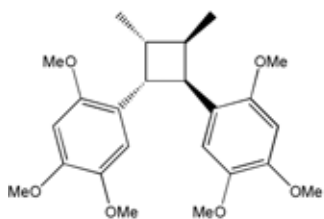
FIGURA 10. Lignanos con actividad sobre el sistema cardiovascular.



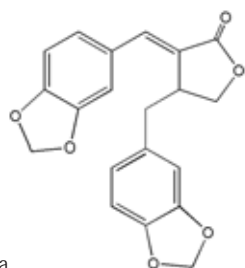
Magnosinina



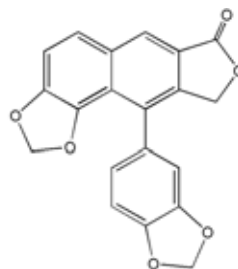
R = Ac, Difilina acetil apiosido
R = H, Tuberculatina



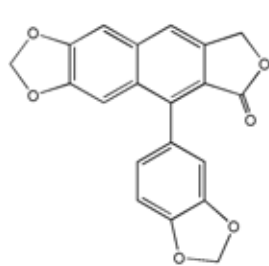
Magnosalina



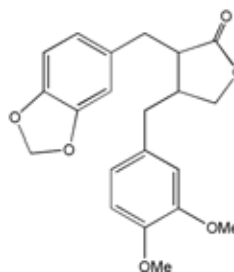
Savinina



Helioxantina



Taiwanina C



cis-dibencilbutirolactona

FIGURA 11. Lignan con actividad antiinflamatoria.



FIGURA 12. *Podophyllum peltatum*. Foto: Salvador Cañigual.

Eucommia ulmoides usada como antihipertensiva⁽⁴⁴⁾. Por otra parte, se ha visto que la yangambina previene el colapso cardiovascular durante el shock anafiláctico y el shock séptico, previniendo además la falta de respuesta cardiovascular a las catecolaminas durante este último⁽⁴⁵⁾.

Actividad antiinflamatoria

Magnosinina y magnosalina (FIGURA 11), aisladas de *Magnolia salicifolia*, muestran efectos antiinflamatorios comparables al acetato de hidrocortisona^(46,47). Los lignanos arilnaftalénicos difilina acetyl apíósido y tuberculatina son activos contra la inflamación inducida por TPA (acetato de 12-O-tetradecanoilforbol)⁽⁴⁸⁾. Se ha visto que los lignanos savinina, helioxantina, taiwanina C y *cis*-dibencilbutirolactona (FIGURA 11) aislados de la raíz de *Acanthopanax chiisanensis* (Araliaceae), una planta medicinal coreana, inhiben la producción inducida por TPA de prostaglandina E₂, importante mediador de la respuesta inflamatoria. De estos cuatro lignanos el inhibidor más potente es la taiwanina C, seguida de helioxantina, *cis*-dibencilbutirolactona y savinina⁽⁴⁹⁾.

Dirección de contacto

Dr. Carlos José Boluda
Leibniz Institute of Plant Biochemistry
Weinberg 3, Halle (Saale), Germany.
E-mail: cjoseboluda@yahoo.es

Referencias bibliográficas

1. Ayres DC, Loike JD. Lignans. Chemical, biological and clinical properties. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.
2. Kelly M, Hartwell JL. The biological effects and the chemical composition of podophyllin: a review. *J Natl Canc Inst* 1954; 14: 967-1010.
3. Hartwell JL, Schrecker AW. The chemistry of Podophyllum. *Prog Chem Org Nat Prod* 1958; 15: 83-166.
4. Jacobi E. Atlas de enfermedades de la piel. Tomo I. Traducción de la 5ª edición alemana. Madrid: Saturnino Calleja Fernández, 1913.
5. Tsukamoto H, Hisada S, Nishibe S. Lignans from bark of the Olea plants. I. *Chem Pharm Bull* 1984; 32: 2730-2735.
6. Bruneton J. Plantas Tóxicas. Zaragoza: Acribia, S.A., 2001
7. Chan-Yeung M, Barton GM, MacLean L, Grzybowski S. Occupational asthma and rhinitis due to Western red cedar (*Thuja plicata*). *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1094-1102.
8. Chan-Yeung M. Maximal expiratory flow and airway resistance during induced bronchoconstriction in patients with asthma due to Western red cedar (*Thuja plicata*). *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1103-1110.
9. Chan-Yeung M, Chan H, Tse KS, Salari H, Lam S. Histamine and leukotrienes release in bronchoalveolar fluid during plicatic acid-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 762-768.
10. Lewis NG, Davin LB. Lignans: Biosynthesis and function. En: Sankawa U (Ed.) *Comprehensive Natural Products Chemistry Vol 1*, pp 639-712. Amsterdam: Elsevier Science, 1999.
11. MacRae WD, Towers GHN. Biological activities of lignans. *Phytochemistry* 1984; 23: 1207-1220.
12. Kitagawa S, Hisada S, Nishibe S. Phenolic compounds from Forsythia leaves. *Phytochemistry* 1984; 23: 1635-1636.
13. O'Dwyer PJ, Leyland-Jones B, Alonso MT, Marsoni S, Wittes RE. Etoposide (VP-16-213). Current status of an active anticancer drug. *N Engl J Med* 1985; 312: 692-700.
14. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loehrer PJ. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med* 1987; 316: 1435-1440.
15. Young RC. Etoposide in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. *Semin Oncol* 1992; 19 (Suppl. 13): 19-25.
16. Gordaliza M, Miguel del Corral JM, Angeles Castro M, García-García PA, San Feliciano A. Cytotoxic cyclolignans related to podophyllotoxin. *Farmacol* 2001; 56: 297-304.
17. Kupchan SM, Britton RW, Ziegler MF, Gilmore CJ, Restivo RJ, Bryan RF. Steganacin and steganangin, novel antileukemic lignan lactones from *Steganotaenia araliacea*. *J Am Chem Soc* 1973; 95: 1335-1336.



18. Yeo-Gao Chen, Zheng-Cai Wu, Shi-Hong Gui, Yu-Ping Lv, Xin-Rong Liao, Fathi Halaweish. "Lignans from *Schisandra heryni* with DNA cleaving activity and cytotoxic effect on leukemia and Hela cells in vitro". *Fitoterapia* 76 (2005) 370-373
19. Kelleher JK. Correlation of tubulin-binding and antitumor activities of podophyllotoxin analogs. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1443-1447.
20. López-Pérez JL, del Olmo E, de Pascual-Teresa B, Abad A, San Feliciano A. Synthesis and cytotoxicity of hydrophobic esters of podophyllotoxins. *Bioorg Med Chem Lett* 2004;14:1283-1286.
21. Hartwell JL. Types of anticancer agents isolated from plants. *Cancer Treat Rep* 1976; 60: 1031-1067.
22. Staehelin H. Chemistry and mode of action of podophyllin derivatives. *Planta Med* 1972; 22: 336-347.
23. Chattopadhyay SK, Kumar TR, Maulik PR, Srivastava S, Garg A, Sharon A, et al. Absolute configuration and anticancer activity of taxiresinol and related lignans of *Taxus wallichiana*. *Bioorg Med Chem* 2003; 11: 4945-4948.
24. Ikeya Y, Taguchi H, Yosioka I. The constituents of *Schizandra chinensis* Baill. The structures of the three lignans, angeloylgomisin H, tigloylgomisin H, benzoylgomisin H and the absolute structure of schizandrin. *Chem Pharm Bull* 1978; 26: 328-331.
25. Li PC, Mak DHF, Poon MKT, Ip SP, Ko KM. Myocardial protective effect of Sheng Mai San (SMS) and the lignan enriched extract of *Fructus schisandrae* in vivo and ex vivo. *Phytomedicine* 1996; 3: 217-221.
26. Yamada S, Murawaki Y, Kawasaki H. Preventive effect of gomisin A, a lignan component of *schizandra* fruits, on acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Biochem Pharmacol* 1993; 46: 1081-1085.
27. Kubo S, Matsui-Yuasa I, Otani S, Morisawa S, Kinoshita H, Sakai K. Effect of splenectomy on liver regeneration and polyamine metabolism after partial hepatectomy. *J Surg Res* 1986; 41: 401-409.
28. Kubo S, Ohkura Y, Mizoguchi Y, Matsui-Yuasa I, Otani S, Morisawa S, Kinoshita H, et al. Effect of Gomisin A (TJN-101) on liver regeneration. *Planta Med* 1992; 58: 489-492.
29. May G, Willuhn G. Antiviral effect of aqueous plant extracts in tissue culture. *Drug Res* 1978; 28: 1-7.
30. Bedows E, Hatfield GM. An investigation of the antiviral activity of *Podophyllum peltatum*. *J Nat Prod* 1982; 45: 725-729.
31. MacRae WD, Hudson JB, Towers GH. The antiviral action of lignans. *Planta Med* 1989; 55: 531-535.
32. Pfeifer K, Merz H, Steffen R, Mueller WEG, Trumm S, Schulz J, Eich E, Schroeder HC. In Vitro Anti-HIV Activity of Lignans. Differential Inhibition of HIV1 Integrase Reaction. Topoisomerase Activity and Cellular Microtubules. *J Pharm Med* 1992; 2: 75-97.
33. Eich E, Pertz H, Kaloga M, Schulz J, Fesen MR, Mazumder A, et al. (-)-Arctigenin as a lead structure for inhibitors of human immunodeficiency virus type-1 integrase. *J Med Chem* 1996; 39: 86-95.
34. Chang CW, Lin MT, Lee SS, Liu KC, Hsu FL, Lin J-Y. Differential inhibition of reverse transcriptase and cellular DNA polymerase- α activities by lignans isolated from Chinese herbs, *Phyllanthus myrtifolius* Moon, and tannins from *Lonicera japonica* Thunb and *Castanopsis hystrix*. *Antiviral Res* 1995; 27: 367-374.
35. Chen DF, Zhang SX, Chen K, Zhou BN, Wang P, Cosentino LM, et al. Two new lignans, interiotherins A and B, as anti-HIV principles from *Kadsura interior*. *J Nat Prod* 1996; 59: 1066-1068.
36. Kato A, Hashimoto Y, Kidokoro M. (+)-Nortrachelogenin, a new pharmacologically active lignan from *Wikstroemia indica*. *J Nat Prod* 1979; 42: 159-162.
37. Ghosal S, Banerjee S, Frahm AW. Chemical constituents of *Justicia*. III. Prostalidins A, B, C and retrochinsin: a new antidepressant: 4-aryl-2,3-naphthalide lignans from *Justicia prostrata*. *Chem Ind* 1979; 23, 854-855.
38. Yan-Yong C, Zeng-Bao S, Liang-Niang L. Studies of *Fructus schizandrae*. IV. Isolation and determination of the active compounds (in lowering high SGPT levels) of *Schizandra chinensis* Baill. *Scientia Sin* 1976; 19: 276-290.
39. Abbas AK, Litchman AH, Pober JS. *Inmunologia Celular y Molecular*. Segunda edición Madrid: Interamericana McGraw-Hill, 1995.
40. Jiang RW, Mak TCW, Fung KP. Molecular structures of two bicyclo-(3.2.1)-octanoid neolignans from *Piper kadsura*. *J Mol Struct* 2003; 654: 177-182.
41. Palter R, Lundin RE, Haddon WF. A cathartic lignan glycoside isolated from *Carthamus tinctorius*. *Phytochemistry* 1972; 11: 2871-2874.
42. Farnsworth R, Kinghorn AD, Soejarto DD, Waller DP. *Siberian Ginseng (Eleutherococcus senticosus): Current Status as an Adaptogen*. En: Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR (Eds.) *Economic and Medicinal Plant Research Vol 1*, p 155. London: Academic Press, 1985.
43. Nishibe S, Kinoshita H, Takeda H, Okano G. Phenolic compounds from stem bark of *Acanthopanax senticosus* and their pharmacological effect in chronic swimming stressed rats. *Chem Pharm Bull* 1990; 38: 1763-1765.
44. Sih GJ, Ravikumar PR, Huang FC, Buckner C, Whitlock H. Letter: Isolation and synthesis of pinoresinol diglucoside, a major antihypertensive principle of *Tu-Chung* (*Eucommia ulmoides*, Oliver). *J Am Chem Soc* 1976; 98: 5412-5413.
45. Tibiriça E. Cardiovascular properties of yangambin, a lignan isolated from Brazilian plants. *Cardiovasc Drug Rev* 2001; 19: 313-328.
46. Kimura M, Suzuki J, Yamada T, Yoshizaki M, Kikuchi T, Kadota S, et al. Anti-inflammatory effect of neolignans newly isolated from the crude drug "Shin-i" (flos *Magnoliae*). *Planta Med* 1985; 51: 291-293.
47. Kadota S, Tsubono K, Makino K, Takeshita M, Kikuchi T. Convenient synthesis of magnoshinin, an anti-inflammatory neolignan. *Tetrahedron Lett* 1987; 28: 2857-2860.
48. Prieto JM, Recio MC, Giner RM, Máñez S, Massmanian A, Waterman PG, Rios JL. Topical anti-inflammatory lignans from *Haplophyllum hispanicum*. *J Biosci* 1996; 51: 618-622.
49. Ban HS, Lee S, Kim YP, Yamaki K, Shin KH, Ohuchi K. Inhibition of prostaglandin E(2) production by taiwanin C isolated from the root of *Acanthopanax chiisanensis* and the mechanism of action. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1345-1354.