
Potencialidad terapéutica de los flavonoides prenilados

Flavonoides prenilados como potenciales componentes de medicamentos

Peralta MA¹ ; Cabrera JL¹; Pérez C²

1 IMBIV-CONICET - Farmacognosia, Depto. de Farmacia, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Haya de la Torre y Medina Allende. Ciudad Universitaria, X5000HUA. Córdoba.

2 Farmacología, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires, M. T. de Alvear 2142, 1122 AAH Buenos Aires, Argentina. cperez@farmaco.odon.uba.ar

Recibido 03/04/13

Aceptado 05/06/13

RESUMEN

Los flavonoides representan un destacado grupo dentro de los compuestos naturales y tienen amplia distribución en el reino vegetal. A ningún otro grupo de compuestos de origen natural se le han atribuido tan numerosas, variadas e importantes actividades en el crecimiento y desarrollo de las plantas. En general, no son tóxicos y presentan múltiples actividades biológicas; algunos de ellos han sido aprobados como principios activos de medicamentos en la Argentina y otros países.

En este trabajo se resumen los efectos farmacológicos más relevantes de los flavonoides prenilados, un subgrupo con estructuras de escasa distribución en la naturaleza. Han sido poco estudiados desde el punto de vista químico y farmacológico. Sin embargo, los avances realizados en los últimos años permiten estimar interesantes aplicaciones terapéuticas. Así, por ejemplo, se han reportado sus actividades antimicrobiana, antitumoral, antiinflamatoria y antioxidante. Se dan ejemplos de información científica relacionada primordialmente con flavonoides prenilados extraídos de especies vegetales autóctonas de la Argentina.

Palabras clave: flavonoides prenilados, antimicrobianos, antitumorales, antioxidantes, plantas autóctonas argentinas, Dalea elegans.

ABSTRACT

Flavonoids are natural compounds synthesized by plants, in which are vital metabolites involved in diverse and important functions such as growth and development. In general, they are innocuous and present many biological activities.

In the paper we review the most relevant pharmacological effects of prenylated flavonoids, a subgroup of low distribution in nature that has not been much studied from the chemical and pharmacological points of view. Nevertheless, the advances achieved in the last years allow to estimate interesting therapeutical applications for them. Thus, the antimicrobial, antitumoral, anti-inflammatory and antioxidant activities have been described. Examples of information related to compounds extracted from indigenous plants from Argentina were selected.

Key words: flavonoids, antimicrobials, antitumorals, antioxidants, argentine plants, Dalea elegans

INTRODUCCION

Los flavonoides son pigmentos sintetizados por las plantas, en las que cumplen funciones vitales como metabolitos. Son hidrosolubles y conjuntamente con aquellos liposolubles (clorofilas, carotenos etc.) contribuyen a las distintas coloraciones que se presentan en el reino vegetal.

Constituyen un grupo de más de 5.000 compuestos ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Se caracterizan por portar anillos aromáticos hidroxilados, razón por la cual se los incluye entre los compuestos fenólicos. La estructura básica (Fig 1.A) está constituida por los anillos A y B, unidos a través de 3 átomos de carbono, que en la mayoría de las clases se ciclan en un anillo heterocíclico llamado C.

Se pueden encontrar en forma libre o unidos a azúcares formando heterósidos; entre los últimos encontramos algunos de amplio conocimiento como la hesperidina, naringina, rutina, quercitrina y antocianinas.

Dentro de los flavonoides libres encontramos los prenilados, denominados así porque en sus moléculas contienen radicales prenilo, o sea, grupos hidrocarbonados con doble ligadura entre dos de sus carbonos. A modo de ejemplo, podemos citar a la 6-prenilpinocembrina, extraída de la planta autóctona argentina *D. elegans*. (Fig. 1 A y B).

Como se ha demostrado en estudios de relación estructura-actividad, la presencia de distintas cadenas preniladas es la principal determinante de su actividad biológica. Su mayor liposolubilidad propiciaría la interacción con membranas biológicas y de esta forma favorecería su absorción y distribución; además, su afinidad por proteínas blanco está incrementada con respecto a sus análogos no prenilados. Estas características atraen la atención de diferentes áreas de investigación en las ciencias naturales y de la salud (Botta et al., 2005).

En contraste con su variedad estructural, los flavonoides prenilados tienen una distribución relativamente limitada a un grupo de familias botánicas, entre las que se destacan

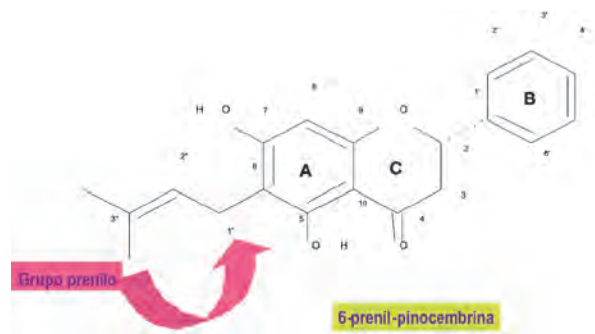


Figura 1. A: Fórmula química de la 6-prenilpinocembrina, un flavonoide que contiene un grupo prenilo en la posición 6. También se observan los anillos A, B y C característicos de los flavonoides. La sustancia ejemplificada está presente en *Dalea elegans* (B).



Figura 1. B: *Dalea elegans*, planta de la familia de las leguminosas, que fue recolectada en la provincia de Córdoba, Argentina.

Leguminosas, Moraceas y Asteraceas (Botta et al., 2005). Dentro de las Leguminosas, se encuentra el género *Dalea*, que crece exclusivamente en el continente americano e incluye más de 250 especies. Su habitat se extiende desde el oeste de Estados Unidos hasta la región central de Argentina y Chile (Burkart, 1952).

Las especies de *Dalea* autóctonas de Estados Unidos y Méjico han sido utilizadas tradicionalmente por diferentes comunidades indígenas como analgésicos, antimicrobianos, cicatrizantes, etc. (Moerman, 1998 y 2009).

Tres especies tienen su habitat en la Argentina: *D. elegans*, *D. leporina* y *D. boliviana*. Si bien no se han encontrado aplicaciones de las

mismas en medicina popular, la vasta utilización de especies similares en América del Norte sugeriría que pueden tener compuestos con potenciales usos terapéuticos. De hecho, a partir de *D. elegans* se aislaron y estudiaron dos flavanonas preniladas con distintos efectos farmacológicos (Caffarati et al., 1994; Ortega et al., 1996; Elingold et al., 2008; Peralta et al., 2012).

Funciones en el reino vegetal

Los flavonoides son sustancias extremadamente útiles en las plantas; ilustra esta condición que todas las especies, desde las más primitivas hasta las más avanzadas, invierten cantidades significativas de energía metabólica en la síntesis de estos compuestos (Gould y Lister, 2006).

Los flavonoides se acumulan en los tejidos vegetales. Algunos, como las chalconas y flavanonas, pueden ser intermediarios de biosíntesis, en tanto otros, como las antocianidinas, son productos finales.

Se les han atribuido numerosas, variadas e importantes funciones en el crecimiento y desarrollo de las plantas. Muchas de ellas son vitales para la supervivencia, como la atracción de insectos que actúan como vectores para la polinización o la dispersión de semillas. Otras funciones se relacionan con la supervivencia en condiciones adversas, ya que aumentan la tolerancia a factores estresantes y protegen frente a patógenos. (Gould y Lister, 2006).

Efectos farmacológicos

En general los flavonoides son moléculas de baja toxicidad. (Botta et al., 2005). Presentan actividad biológica que abarca casi todos los campos de la farmacología. Los efectos más conocidos y aplicados se sitúan a nivel de las pequeñas venas o de los capilares: disminuyen la permeabilidad y aumentan la resistencia (acción vitamínica P).

Algunos flavonoides sulfatados tienen actividad anticoagulante y antiagregante

plaquetaria, con potencial aplicación en la prevención de trombosis sanguíneas (Guglielmone et al., 2005).

En otros campos farmacológicos, si bien existían algunos indicios, hasta 1983 la bibliografía científica no presentaba pruebas concluyentes de las acciones de los flavonoides sobre el sistema nervioso central.

Con el advenimiento de las benzodiazepinas, se buscaron ligandos endógenos de los receptores de éstas. Dado que algunos de los compuestos presentaban baja afinidad por ellos, algunos investigadores se abocaron a analizar mayor cantidad de compuestos naturales presentes en plantas medicinales usadas como tranquilizantes. A partir de *Valeriana wallichii*, una planta utilizada tradicionalmente como sedante, se identificó la 6metil-apigenina, un inhibidor competitivo de los receptores de benzodiazepinas asociados a los de GABAA (Wasowski y col., 2002)

Respecto de los flavonoides prenilados, podemos resumir las siguientes acciones:

Actividad antimicrobiana. Ésta es atribuida a los hidroxilos fenólicos, que poseen alta afinidad por las proteínas y en consecuencia pueden inhibir enzimas microbianas (Botta et al., 2005).

Los estudios de relación estructura-actividad de las flavanonas -un tipo de flavonoides- demuestran la importancia de la hidroxilación y sustitución con cadenas carbonadas de los anillos A y B. La presencia de grupos prenilo aumenta la actividad antimicrobiana. Como ejemplo, podemos citar al 2', 4'-dihidroxi-5'-(1''', 1'''-dimetilalil)-6-prenilpinocembrina - abreviado como 6PP-, una flavanona que cumple con los requerimientos de hidroxilación y prenilación. Fue aislada de la leguminosa *Dalea elegans* Gillies ex Hook. et Arn., fig. 1 B (Caffarati et al., 1994). Presenta actividad antibacteriana y antifúngica, aún sobre cepas multi-resistentes de origen nosocomial (Ortega et al., 1996; Pérez et al., 2003).

Otros compuestos similares presentes en el género *Dalea* presentan actividad

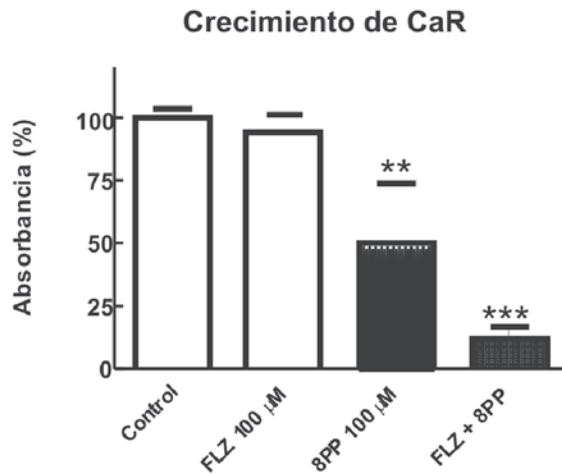


Figura 2. Efecto del fluconazol, 6PP y su combinación sobre el crecimiento de *Candida albicans* resistente al fluconazol. Reproducido con modificaciones de Peralta y col. (2012).

antimicrobiana y sinergismo al actuar sobre bombas de eflujo en *S. aureus* (Belofsky et al., 2004; 2006).

Inhibición de la resistencia múltiple a drogas

La resistencia es un fenómeno que se produce no sólo en microorganismos sino también en parásitos y células tumorales. Uno de los mecanismos más relevantes es mediado por transportadores de membrana, que actúan como bombas extrusoras, llevando hacia el exterior celular diferentes drogas, con la consiguiente pérdida de actividad por disminución de la biodisponibilidad en el sitio de acción.

Es posible contrarrestar la pérdida de concentración de drogas mediante el aumento de su concentración, pero en general solamente in vitro, ya que resultarían demasiado tóxicas in vivo. La inhibición de los transportadores es una buena estrategia, ya que permite retener concentraciones terapéuticas dentro de las células.

La resistencia múltiple a drogas (RMD) es la principal causa de fracaso de la quimioterapia en algunos tipos de cáncer. La primera proteína transportadora de membrana cuya sobreexpresión se relacionó a la RMD, fue la glicoproteína P (Pgp, P-glicoprotein). Las células de tumores que expresan esta proteína son resistentes a un variado grupo de drogas que incluye a las más utilizadas en la terapia contra el cáncer: antraciclinas, alcaloides de Vinca,

taxanos. Diversos grupos de investigación se dedican en la actualidad a la búsqueda e identificación de una variedad de agentes que sean útiles en disminuir in vitro la resistencia a drogas citotóxicas en células de tumor que presentan RMD. Estos agentes son llamados quimiosensibilizadores y pertenecen a diferentes tipos estructurales, tales como bloqueantes de los canales de calcio, péptidos, drogas cardiovasculares, inmunosupresores y antifúngicos, entre otros. No obstante, su uso ha sido limitado ya que la mayoría de ellos también son transportados por la P-gp. Algunos flavonoides prenilados han demostrado importante inhibición de las proteínas de la resistencia múltiple a drogas.

Notablemente, los efectos moduladores de algunos flavonoides C-prenilados son producidos a concentraciones no tóxicas para las células, sugiriéndose el estudio de estos compuestos para la modulación de la Pgp de células tumorales in vivo (Botta et al., 2005).

En estudios de actividad antifúngica, el 6PP logró revertir in vitro la resistencia de *C. albicans* al fluconazol. El efecto se atribuye, al menos en parte, a la inhibición de transportadores de azoles dependientes de ATP y codificados por genes de tipo CDR1. La inhibición incrementaría la concentración intracelular de los azoles y consecuentemente se revertiría la resistencia a los mismos (Peralta et al., 2012, Fig. 2).

Actividad citotóxica y quimiopreventiva

Actualmente gran parte la investigación con flavonoides prenilados se enfoca en la quimioterapia contra el cáncer. De hecho, el potencial preventivo de éste presentado por compuestos tales como xanthohumol, artelastina y 8-prenilnaringenina es considerado relevante y abarca la inhibición de distintos estadios de la carcinogénesis, como las fases de iniciación, promoción y progresión (Botta et al., 2005).

Diversos flavonoides prenilados han sido evaluados en su capacidad para inhibir la proliferación in vitro de distintas líneas celulares de cáncer. Así, por ejemplo, xanthohumol

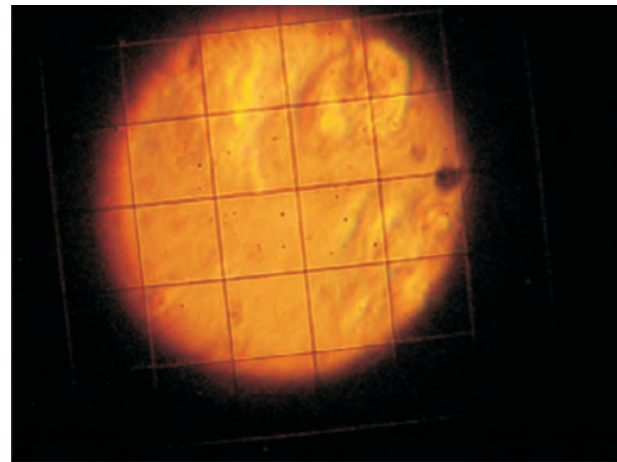
(chalcona prenilada obtenida del lúpulo o fruto de *Humulus lupulus*) inhibe el crecimiento de células de cáncer de ovario A-2780 y de mama humano MCF-7. El xanthohumol inhibe la acción mutagénica del 2-amino-3-metilimidazol[4,5,f]quinolina, además de modular la actividad de enzimas involucradas en el metabolismo y detoxificación de carcinógenos. Su actividad quimiopreventiva se relaciona además con su capacidad atrapadora de especies reactivas del oxígeno y la inhibición del radical superóxido y de la síntesis de óxido nítrico. Como mecanismos antitumorales, también se propone su actividad antiinflamatoria por inhibición de la actividad de las enzimas ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2). En estudios en cultivo de órganos en glándula mamaria de ratón, se observó la prevención de lesiones preneoplásicas inducidas por carcinógenos (Botta et al., 2005).

El 6PP demostró actividad antitumoral in vitro sobre células cancerosas humanas Hep-2. Esta actividad es interpretada como una consecuencia de la inhibición de las oxidaciones mitocondriales llevadas a cabo en el ciclo de Krebs y la cadena respiratoria, con lo cual se inhiben drásticamente la generación de energía celular y la síntesis de ATP (Fig. 3). En efecto, el 6PP inhibe la actividad de enzimas involucradas en la generación y acumulación de energía por las mitocondrias, como la succinato deshidrogenasa y la ATP sintetasa, respectivamente. Además, colapsa el potencial de protones que aporta energía para la síntesis de ATP (Elingold et al., 2008).

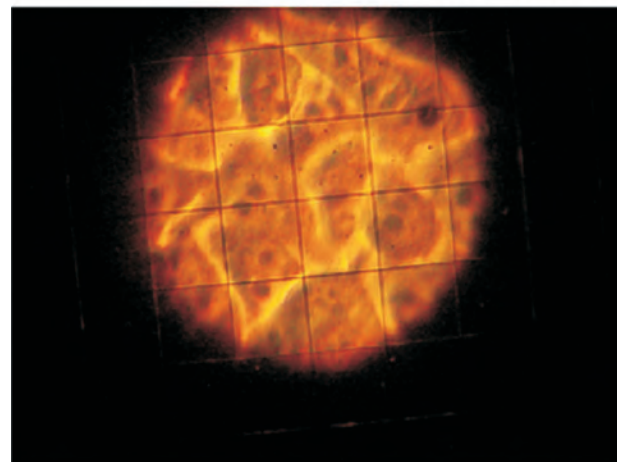
Inducción de apoptosis

El xanthohumol inhibe la proliferación de algunas líneas celulares de cáncer de mama humano e induce la muerte celular en leucemia linfocítica crónica asociada a mecanismos apoptóticos (Lust et al., 2005).

Una investigación llevada a cabo con prenilflavanonas aisladas a partir de especies de *Sophora*, demostró que las estructuras portadoras de un grupo prenilo, lavandulil o geranil en el anillo A mostraban citotoxicidad específica en células tumorales (Shirataki et al., 2001).



Panel A (with 6PP)



Panel B (with medium alone)

Figura 3. Efecto lesivo del 6PP sobre células cancerosas (arriba, A) en comparación con el aspecto normal de las mismas (abajo, B; reproducido del artículo de Elingold et al., 2008).

Inhibición de citocromos P450

La actividad quimiopreventiva hallada en flavonoides como el xanthohumol, se debe en parte a la potente inhibición que este flavonoide ejerce sobre las enzimas de citocromo P-450, las cuales son activadas por los carcinógenos (Henderson et al., 2000).

Cabe recordar que la naringina, flavonoides no prenilado, puede inhibir la metabolización microsomal de distintos compuestos, muchos de ellos medicamentos, a través de los citocromos intestinales. Por otra parte, el 6PP inhibe las oxidaciones mitocondriales, con lo cual bloquea la generación de energía celular (Elingold et al., 2008)

Actividad antioxidante. Ésta es debida a la presencia de hidroxilos fenólicos en sus

moléculas; los grupos prenilo son importantes sustituyentes. Es posible inferir su utilización en la prevención de patologías humanas atribuidas al daño que producen los radicales libres. El xanthohumol es un antioxidante que ha sido caracterizado como un agente quimiopreventivo contra el cáncer; in vivo presenta numerosas actividades biológicas que avalan su potencial.

Las evaluaciones preliminares se realizan mediante ensayos de potencial antioxidante y capacidad atrapante de radicales libres. Otros estudios involucran el estudio de su capacidad para inhibir la oxidación de LDL (low density lipoprotein) y la peroxidación lipídica en microsomas hepáticos. El 6PP, por ejemplo, inhibe la peroxidación lipídica en microsomas hepáticos de rata y atrapa radicales libres (Elingold y col., 2008).

Actividad estrogénica

Los compuestos con actividad estrogénica son investigados por sus potenciales aplicaciones en la prevención y/o tratamiento de desórdenes asociados con la post-menopausia.

La actividad estrogénica fue detectada en cuatro flavonoides presentes en el fruto de *Humulus lupulus*; entre ellos, el 8-prenilnaringenina ha sido caracterizado como uno de los más potentes (Stevens and Page, 2004). Se une con alta afinidad a receptores recombinantes humanos alfa y beta de estrógenos (Milligan et al., 2000).

Inhibición de tirosinasa

La tirosinasa es una enzima que cataliza las reacciones limitantes de la síntesis de melanina. Ésta constituye uno de los pigmentos más ampliamente distribuidos en la naturaleza, tanto en bacterias como hongos, plantas y animales. Es sintetizada en células llamadas melanocitos que se distribuyen en la dermis. Es determinante del color de piel, pelo y ojos de los mamíferos (Kim et Uyama, 2005). La melanina protege la piel de los rayos UV y especies reactivas del oxígeno producidas por su acción. La alteración en la síntesis de la melanina puede

causar problemas de hipo o hiperpigmentación, los cuales pueden causar enfermedades de la piel o problemas estéticos (Smit et al., 2009); se ha investigado su participación en tumores malignos. En este contexto, los inhibidores de la tirosina constituyen una herramienta en exploración para atenuar la hiperpigmentación. Entre los compuestos involucrados, figura el ácido kójico, metabolito fúngico usado en numerosos productos cosméticos. No obstante, los efectos adversos detectados recientemente (Hyun et al., 2008) limitan su utilidad.

Se ha identificado distintos inhibidores de origen natural, entre ellos flavonoides como quercetina, glabridina, norartocarpanona, luteolina, etc. El género *Dalea* aporta flavonoides prenilados como el 6PP (con actividad superior al ácido kójico) y su precursor pinocembrina (Peralta et al., 2011).

Actividad antiinflamatoria

Algunos flavonoides presentes en *Sophora flavescens* tienen efectos antiinflamatorios ya que inhiben la actividad de las enzimas que participan en los fenómenos relacionados, como las ciclooxigenasas y las lipooxigenasas. También inhiben la síntesis de óxido nítrico, a través de la supresión de la inducción de la Óxido nítrico sintasa (Chi, 2001; Cheon et al., 2000).

Flavonoides en el mercado farmacéutico. Los efectos farmacológicos más aplicados de los flavonoides son el antioxidante y aquellos que aumentan la resistencia y disminuyen la permeabilidad en venas y capilares.

En el campo de la psicofarmacología, algunos investigadores argentinos desarrollaron sustancias de tipo flavonoide, tanto sintéticas como semisintéticas y las compararon con otras naturales de origen vegetal, a efectos de establecer relaciones estructura-afinidad (Marder y Paladini, 2002).

Los científicos obtuvieron varias patentes internacionales de propiedad intelectual, las cuales relacionan sustancias o fuentes naturales con distintos efectos farmacológicos. Entre ellos, podemos citar los sedantes,

ansiolíticos e hipnóticos de extractos, fracciones y sustancias extraídas de especies de Valeriana (Marder y col., 2003).

Otras patentes habían asociado la actividad ansiolítica de distintos derivados de flavonoides y biflavonoides en composiciones farmacéuticas.

Si bien aún no hay antecedentes relacionados con los flavonoides prenilados, en la Argentina existen varios preparados que contienen otros flavonoides naturales o semi-sintéticos y son comercializados por distintos laboratorios farmacéuticos. Podemos citar los siguientes ejemplos:

- Hesperidina, N.R.: Daflon 500 (). Uso terapéutico: antivaricoso.

- Hesperidina + metilchalcona + ruscus + vit C. NR: CVP Flevo (Lab. Phoenix). Usos: venotónico y protector vascular.

- Hesperidina + bioflavonoides cítricos + rutina + vit C. NR: Vitamina C complex, Lab. Natural Life. Uso: antioxidante.

- Fracciones de flavonoides purificados de hesperidina y diosmina. NR: Dipemina (Lab. Lazar y Cía.); Flevomax (Lab. Elea). Uso terapéutico: antivaricoso.

- Citrobioflavonoides + vitamina C. NR: CVP Duo y CVP Forte (Lab. Phoenix). Protector del endotelio vascular.

Los fitoesteroides, extraídos en la Argentina preponderantemente de la soja y utilizados en el tratamiento de síntomas de la menopausia, han sido retirados del mercado debido a la detección de efectos adversos en la fase de farmacovigilancia.

Este artículo contiene primordialmente una revisión científica compilada en la tesis de Mariana Peralta para optar al título de doctora en Ciencias Químicas, Facultad de Ciencias Químicas, U.N.C., Argentina.

BIBLIOGRAFÍA

Belofsky, G., Percivill, D., Lewis, K., Tegos, G., Ekart, J. Phenolic metabolites of *Dalea versicolor* that enhance antibiotic activity against model pathogenic bacteria. *J. Nat. Prod.* 2004, 67, 481-484.

Belofsky, G., Carreno, R., Lewis, K., Ball, A., Casadei, G., Tegos, G. Metabolites of the "Smoke Tree", *Dalea spinosa*, potentiate antibiotic activity against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Nat. Prod.* 2006, 69, 261-264.

Botta, B., Vitali, A., Menendez, P., Misiti, D., Delle Monache, L. Prenylated flavonoids: pharmacology and biotechnology. *Current Medicinal Chemistry* 2005, 12, 713-739.

Burkart, A. Las leguminosas Argentinas Silvestres y Cultivadas. *Acme Agency* 1952. Buenos Aires, pp. 251-253.

Cafaratti, M., Ortega, MG., Scarafia, ME., Ariza Espinar, L., Juliani, H. Prenylated flavanones from *Dalea elegans*. *Phytochemistry* 1994 36, 1083-1084.

Cheon, BS., Kim, YH., Son, KS., Chang, HW., Kang, SS., Kim, HP. Effects of prenylated flavonoids and biflavonoids on lipopolysaccharide-induced nitric oxide production from the mouse macrophage cell line RAW 264.7. *Planta Med.* 2000 66, 596-600.

Chi, YS., Jong, HG., Son, KH., Chang, HW., Kang, SS., Kim, HP. Effects of naturally occurring prenylated flavonoids on enzymes metabolizing arachidonic acid: Cyclooxygenases and lipoxygenases. *Biochemical Pharmacology* 2001 62, 1185-1191.

Elingold, I., Isollabella, MP., Casanova, MB., Celentano, AM., Pérez, C., Cabrera, JL., Diez, RA., Dubin, M. Mitochondrial toxicity and antioxidant activity of a prenylated flavonoid isolated from *Dalea elegans* *Chem-Biol Interact.* 2008 171, 294-305.

Gould, KS., Lister, C. Capítulo 8: Flavonoids functions in plant. En: *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*. Editado por Andersen, Ø.M., Markham, KR. Taylor and Francis Group, 2006, p. 398.

Guglielmo, H., Agnese, A.M., Nuñez, S.C. and Cabrera, J.L. Inhibitory Effects of sulphated flavonoids isolated from *Flaveria bidentis* on platelet aggregation. *Thromb. Res.* 2005, 115(6): 495-502.

- Henderson, MC., Miranda, CL., Stevens, JF., Deinzer, ML., Bubler, DR. *In vitro* inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hops, *Humulus lupulus*. *Xenobiotica* 2000, 30, 235.
- Kim, Y.J. and H. Uyama. Tyronasinase inhibitors from natural and synthetic sources structure, inhibition mechanism and perspectiva for the future. *Cell. Mol. Life Sci.* 2005, 62, 17017.1773.
- Lust, S., Vanhoecke, B., Janssens, A., Philippe, J., Bracke, M., Offner, F. Xanthobumol kills B-chronic lymphocytic leukemia cells by an apoptotic mechanism. *Mol. Nutr. Food Res.* 2005, 49, 844-850.
- Marder, M. and A. C. Paladini. GABAA-Receptor Ligands of Flavonoid Structure. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2002, 2, 847-861 847
- Marder, M., H. Viola, C. Wasowski, S. Fernández, J.H. Medina, A.C. Paladini. 6-Methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 75 (2003) 537–545.
- Moerman, DE. *Native American Ethnobotany*. Timber Press Ink, London 1998, p 192-193
- Moerman, DE. *Native American Medicinal Plants: an ethnobotanical dictionary*. Timber Press Ink, London, 2009, p. 166.
- Ortega, MG., Scarafia, ME., Juliani, H. Prenylated flavanones from *Dalea elegans*. *Fitoterapia*. 1996, 67, 81.
- Peralta, M.A., M. G. Ortega, A.M. Agnese, J.L. Cabrera. Prenylated flavanones with antityrosinase activity from *Dalea boliviana*. *J. Nat. Prod.* 2011, 74, 158-162.
- Peralta, M.A., M. Calise, M. C. Fornari, M. G. Ortega, R.A. Diez, J.L. Cabrera, C. Pérez. A prenylated flavanone from *Dalea elegans* inhibits rhodamine 6G efflux and reverses fluconazole resistance in *Candida albicans*. *Planta Medica* 2012, 78 (10): 981-987, DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1298627>, published online June 6, 2012 *Planta Med* © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York.
- Pérez, C., Tiraboschi, IN., Ortega, MG., Agnese, AM., Cabrera, JL. Further antimicrobial studies of 2'4'-dihydroxy-5'-(1'-dimethylallyl)-6-prenylpinocembrin from *Dalea elegans*. *Pharm. Biol.* 2003, 41, 171–174.
- Shirataki, Y., Motobashi, N., Tani, S., Sagakani, H., Satoh, K., Nakashima, H., Mahapatra, SK., Ganguly, K., Dastidar, SG., Chakrabarty, AN. *In vitro* biological activity of prenylflavanones. *Anticancer Research*. 2001, 21, 275-280.
- Smit N., J. Vicanova, S. Pavel. The bunt of natural skin whitening agents. *Int. J. Mol. Sci.* 2009, 10, 5326-5349.
- Wasowski, C., Viola, H., Medina, J.H. and Paladini, A. C. Isolation and identification of 6-methylapigenin, a competitive ligand for the brain in GABAA receptors from *Valeriana wallichii*. *Planta Med.* 2002, 68, 934-936.

Dirección para correspondencia:

Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires.

Hospital Odontológico Universitario.

M. T. de Alvear 2142. Piso 4 Sector A. (CP 1125) CABA

Email: [farmaco@odon.uba.ar](mailto:farmac@odon.uba.ar)