

## Acción Biológica de las Furanocumarinas

(Revisión Bibliográfica)

Jorge Alberto Correa Quiroz  
Profesor Departamento de Química  
Universidad Nacional - Seccional Medellín  
Apartado Aéreo 568

### Resumen

Las más importantes acciones que tienen las furanocumarinas en los campos biológico y terapéutico, se derivan de su actividad fotosensibilizante sobre las células, la cual se manifiesta como fototoxicidad que altera y desorganiza numerosos procesos biológicos en diferentes tipos de células.

Esta actividad fotosensibilizante es explicable debido a la reactividad del estado triplete de las furanocumarinas que se genera cuando éstas interactúan con la radiación U.V., y cuyas posibles reacciones se pueden agrupar en dos categorías:

- Los fotoenlaces directos con macromoléculas como el DNA, el RNA y las proteínas.

- Las fotomodificaciones indirectas a los sustratos biológicos a

través de formas reactivas del oxígeno.

Históricamente, las furanocumarinas se han usado, junto con la radiación U.V., en el tratamiento de varias enfermedades de la piel como la psoriasis, el vitiligo y la micosis fungoides; el bergapteno, además, se usan como protectores solares en preparaciones cosméticas.

### Palabras claves

Furanocumarinas, Psoralenos, Angelicinas, Fotosensibilización, Actividad biológica, Mecanismo de acción.

### Introducción

El término furanocumarina se aplica colectivamente a un gran número de compuestos que poseen el núcleo Benzo-2-pirona

(cumarina), con un anillo furánico unido en las posiciones 6 y 7 para las lineales, y 7 y 8 para las angulares.<sup>1</sup> (Figura 1). Su origen natural está restringido a las plantas, y aunque esporádicamente se han reportado en las familias Leguminosas, Moráceas, Meliáceas, Compuestas y Solanáceas, su mayor ocurrencia se presenta en las Rutáceas y en las Umbelíferas o Apiáceas.<sup>2</sup>

Biosintéticamente las furanocumarinas tienen un origen mixto; el núcleo cumarínico se deriva de la ruta shiquimato-corismato, pasando por el ácido trans-cinámico y finalizando con la umbeliferona.<sup>3</sup> El anillo furánico proviene de la vía acetato-mevalonato, cuyo producto intermedio, el dimetilalilpirofosfato (DAP), se une a la umbeliferona para generar las furanocumarinas lineales (psoralenos) y las angulares (angelicinas)<sup>4</sup> (Figura 2). Su función en el metabolismo vegetal se enmarca dentro de los diferentes mecanismos de defensa que poseen las plantas para sobrevivir a los herbívoros polípagos y a los hongos patógenos.<sup>4</sup> Esta acción protectora se manifiesta en la variada toxicidad hacia otros organismos, como larvas,<sup>1</sup> y

semillas<sup>2</sup>; en la actividad antialimentaria hacia insectos,<sup>5,6</sup> y en la respuesta antifúngica y como fitoalexinas.<sup>7,8,9,10,11,12,13</sup>

El mayor interés por las furanocumarinas se ha centrado, durante los últimos años, en investigar los aspectos químicos, bioquímicos, fisiológicos y terapéuticos relacionados con su acción fotosensibilizante y fototóxica sobre las células; son numerosos los estudios que reportan la incidencia de estas sustancias naturales en procesos vitales para el hombre como la mutagenicidad, la carcinogenicidad y la inhibición de tumores.

En este artículo se presenta una visión general y concisa de los conocimientos que existen sobre la actividad biológica de las furanocumarinas: los principales efectos biológicos, los mecanismos de acción aceptados y las aplicaciones clínicas más importantes.

## Recuento histórico

Los efectos biológicos de las furanocumarinas se conocen hace más de 3.000 años.<sup>14</sup> En el libro sagrado de los indúes, «Atarva Veda», y en

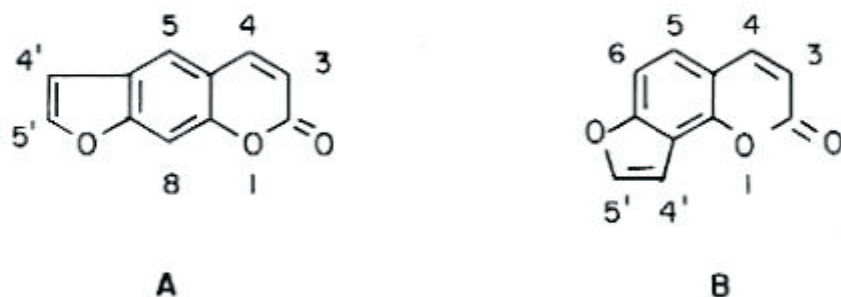
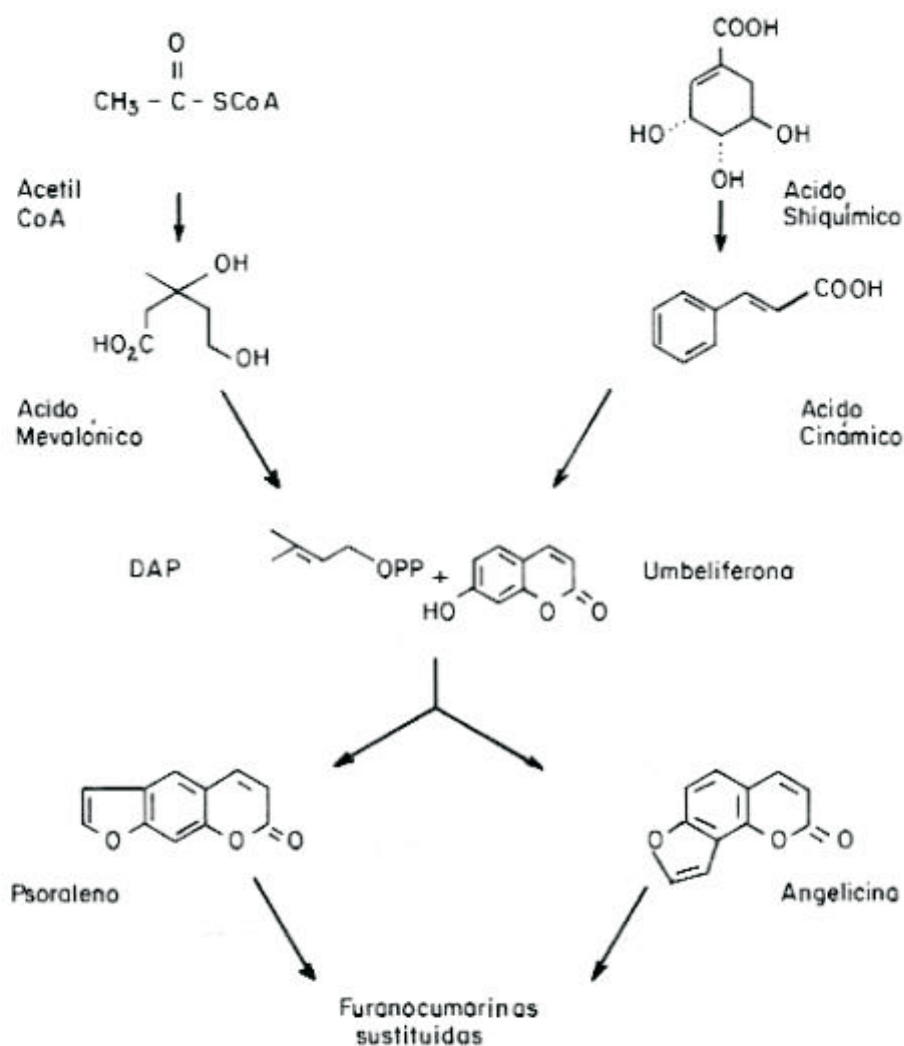


Figura 1

Estructuras genéricas de las furanocumarinas lineales (A) y angulares (B).



**Figura 2**  
 Secuencia general de la biosíntesis de las furanocumarinas

Jorge Alberto Correa Quiroz

un manuscrito budista se menciona el tratamiento de la leucoderma por medio de la aplicación de un extracto de un vegetal clasificado ahora como *Psoralea corylifolia*.<sup>14</sup> Desde hace cuatro siglos se pregona la inducción de problemas en la piel cuando se hacía

contacto con la savia de varias especies de Rutáceas y Apiáceas.<sup>15</sup> La *Ruta graveolens* L. (ruda) causaba eritemas, erupciones y enrojecimiento en las manos de las personas que cortaban sus flores.<sup>16</sup> tal efecto se conoce ahora como fotofitodermatitis, inducida por

la luz solar y ocasionada por la presencia de furanocumarinas lineales en la planta.<sup>16</sup>

En 1834 se aisló el primero de estos compuestos, el Bergapteno, del aceite de bergamota, *Citrus bergamia*.<sup>14</sup> Posteriormente se separó la Xantoxina, y en 1933, Spath y Holzen establecieron sus estructuras químicas y reportaron sus respectivas síntesis.<sup>14</sup>

Sólo hasta 1940 se identificaron a las furanocumarinas como los agentes responsables de la fotodermatitis.<sup>15</sup> En esa época, Kuske estudió los extractos de *Pastinaca sativa* (chirivía), *Angélica officinalis*, *Peucedanum ostruthium* (imperatoria) y *Ruta graveolens* (ruda) y logró concluir que las furanocumarinas eran las sustancias implicadas en estos efectos fotosensibilizantes de la piel.<sup>14,15</sup>

Las invaluable perspectivas de estas sustancias en el tratamiento exitoso de varias enfermedades cutáneas, ocasionaron que a partir de los años 50 se empezaran importantes estudios sobre las fuentes botánicas de las furanocumarinas, su mecanismo de acción, su toxicidad en los animales y en el hombre, sobre el desarrollo de fuentes monocromáticas de luz U.V. y sobre la incidencia de tales sustancias en el cáncer de la piel inducido por la luz U.V. y por la luz solar.<sup>14</sup>

### Efectos biológicos de las Furanocumarinas

La principal característica de estas sustancias la constituye su acción fotosensibilizante sobre las células.<sup>17</sup> Se entiende como

fotosensibilización un proceso en el cual la acción combinada de la radiación y un agente sensibilizante produce efectos físicos, químicos y biológicos, no observados sin la presencia de este último.<sup>18</sup> Parece demostrado que la potenciación de la luz U.V. a la actividad de las furanocumarinas no es aditiva sino sinérgica.<sup>19</sup>

El mecanismo por el cual ocurre la acción fotosensibilizante soporta el hecho de que ésta se manifiesta en una fototoxicidad, que implica fundamentalmente una alteración o desorganización de numerosos procesos biológicos en células bacteriales o fúngicas, en virus a nivel de DNA, en células de mamíferos *in vitro*, en tejidos vegetales, y en células epidérmicas en aves y mamíferos.<sup>1</sup> La alteración de los procesos biológicos y químicos en tales organismos puede producir los siguientes efectos:

- Fotodermatitis, caracterizada por la presencia de eritemas, ampollas, crupciones y enrojecimiento de la piel.<sup>14</sup>
- Carcinogenesis y mutagenesis, originadas en los procesos de reparación y reproducción del DNA.<sup>9,14,20,21,22,23</sup>
- Disminución de la velocidad del ciclo celular.<sup>14,24</sup>
- Inhibición del desarrollo de ciertos tumores.<sup>15</sup>
- Variación de la actividad enzimática.<sup>15,18,25</sup>
- Aumento en la pigmentación de la piel.<sup>23,24,25</sup>
- Degradación fotodinámica de la Vitamina E *in vitro*.<sup>26</sup>

## Modo de acción de las furanocumarinas

La actividad fotosensibilizante de estos compuestos se explica fundamentalmente en la reactividad de su estado excitado triplete (T1) que se genera cuando interactúan con la luz U.V. y cuyas posibles reacciones (de tipo radicalario), se pueden agrupar en dos amplias categorías.<sup>18</sup>

- Reacciones de enlace con macromoléculas como el DNA, el RNA y las proteínas.

- Reacciones de transferencia de energía al oxígeno molecular, para generar algunas de sus formas reactivas, (oxígeno singlete y el anión superóxido).

### 1. Generación del estado triplete en las moléculas

Las furanocumarinas lineales y angulares exhiben un bien definido espectro de absorción U.V. con varias bandas; la primera de ellas aparece en el U.V. cercano entre 300 y 335 nm; los otros dos picos presentan sus máximos a longitudes de onda menores que 300 nm (245-295 y 210-220 nm).<sup>24</sup> Estas absorciones se atribuyen al sistema  $\pi$  conjugado de las moléculas y específicamente a la transición  $\pi \rightarrow \pi^*$ , cuya absorción precisa depende de los rasgos estructurales de cada compuesto.<sup>24</sup> Al graficar la magnitud del efecto fotosensibilizante en función de la radiación, se encuentra que para la mayoría de las furanocumarinas, la mayor actividad aparece en el rango de 320-370 nm, con un máximo situado entre 340 y 360 nm.<sup>15</sup>

Al absorber la radiación, las furanocumarinas excitan los electrones  $\pi$  de sus enlaces más reactivos a un estado excitado de corta vida ( $\approx 10^{-8}$  s), llamado estado singlete (S1), el cual puede desactivarse a través de diferentes procesos.<sup>27</sup> (Figura 3), uno de los cuales implica pasar a otro estado excitado, donde los electrones no apareados en orbitales moleculares diferentes, tienen espines paralelos.<sup>24</sup>; se conoce como estado excitado triplete (T1), y tiene un período de vida de  $10^{-5}$  s o mayor.<sup>24</sup> Aunque las furanocumarinas fotoexcitadas son reactivas en los dos estados anteriores, el mayor tiempo de vida de T1 les permite reaccionar con mayor probabilidad a través del estado triplete.<sup>18,24,27</sup>

### 2. Fotorreacciones radicalarias del estado triplete

Los eventos que tienden a ocurrir a partir del estado excitado triplete se pueden esquematizar así.<sup>24,25,27</sup> (Figuras 3 y 4):

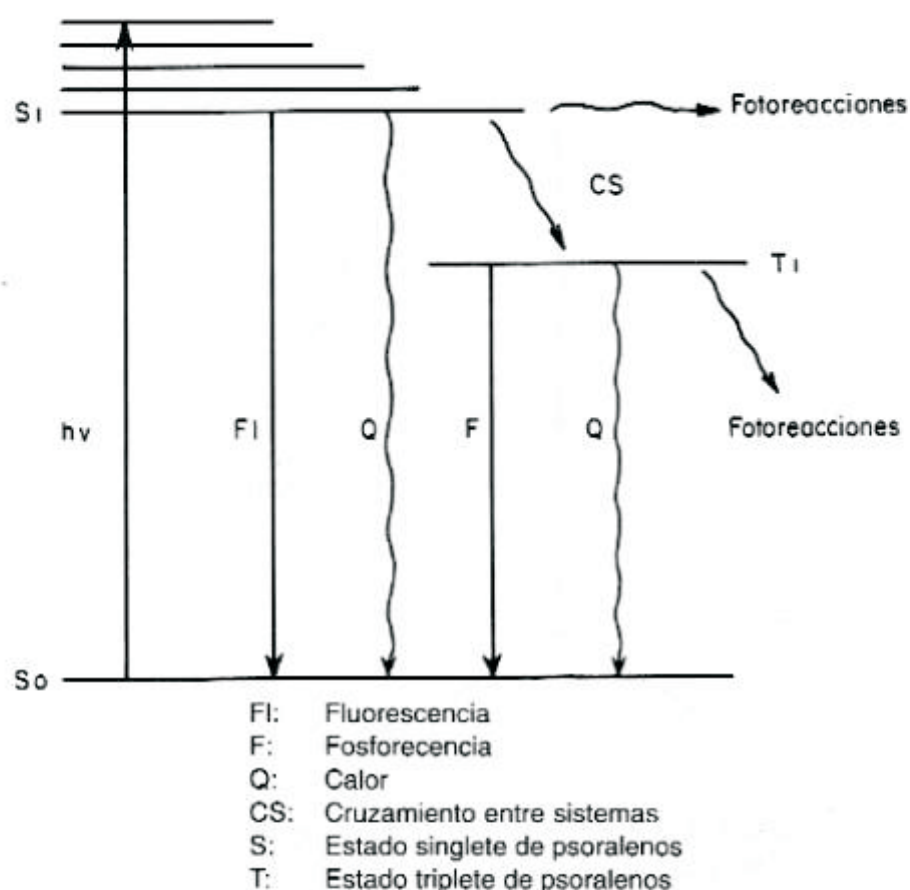
- Un decaimiento radiante llamado fosforescencia.

- Un decaimiento no radiante en forma de calor.

- Un tipo de fotorreacciones directas con biomoléculas.

- Un tipo de fotorreacciones indirectas a través del  $O_2$ .

Bajo condiciones apropiadas algunos eventos pueden ocurrir al mismo tiempo, lo cual indica que teóricamente las dos fotorreacciones señaladas pueden ser importantes en la inducción de los efectos fotosensibilizantes.<sup>25</sup> Generalmente ocurre que la disipación de energía en forma de



**Figura 3**  
Desactivación de los estados excitados de las furanocumarinas.

calor o de radiación no induce reactividad y/o fotosensibilización.<sup>24</sup>

### 3. Procesos fotoquímicos directos con sustratos biológicos

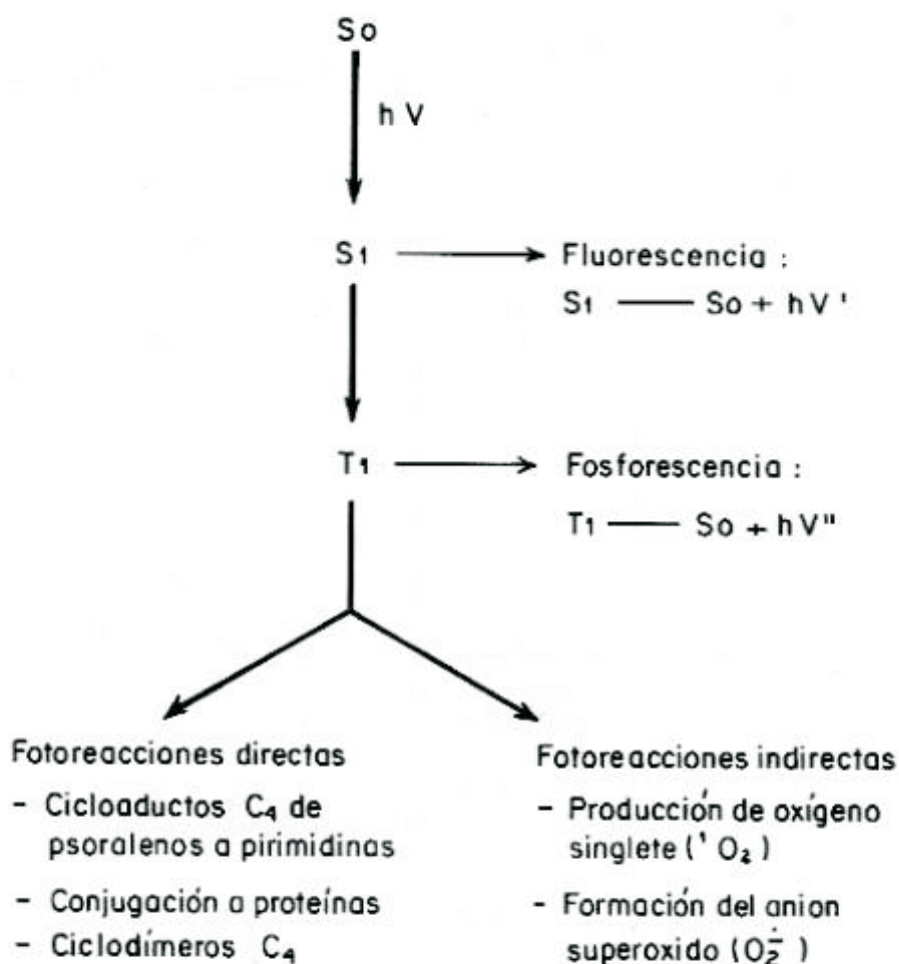
Las moléculas excitadas de las furanocumarinas pueden reaccionar, por medio de radicales libres, con diferentes sustratos.<sup>18,21,25;</sup>

A. Con moléculas de DNA, formando monoadductos y diadductos, a través de las bases pirimídicas.

B. Con moléculas de RNA, formando sólo monoadductos.

C. Con moléculas de proteínas a través de los aminoácidos.

D. Con moléculas no excitadas de su misma clase, provocando dimerización del compuesto.



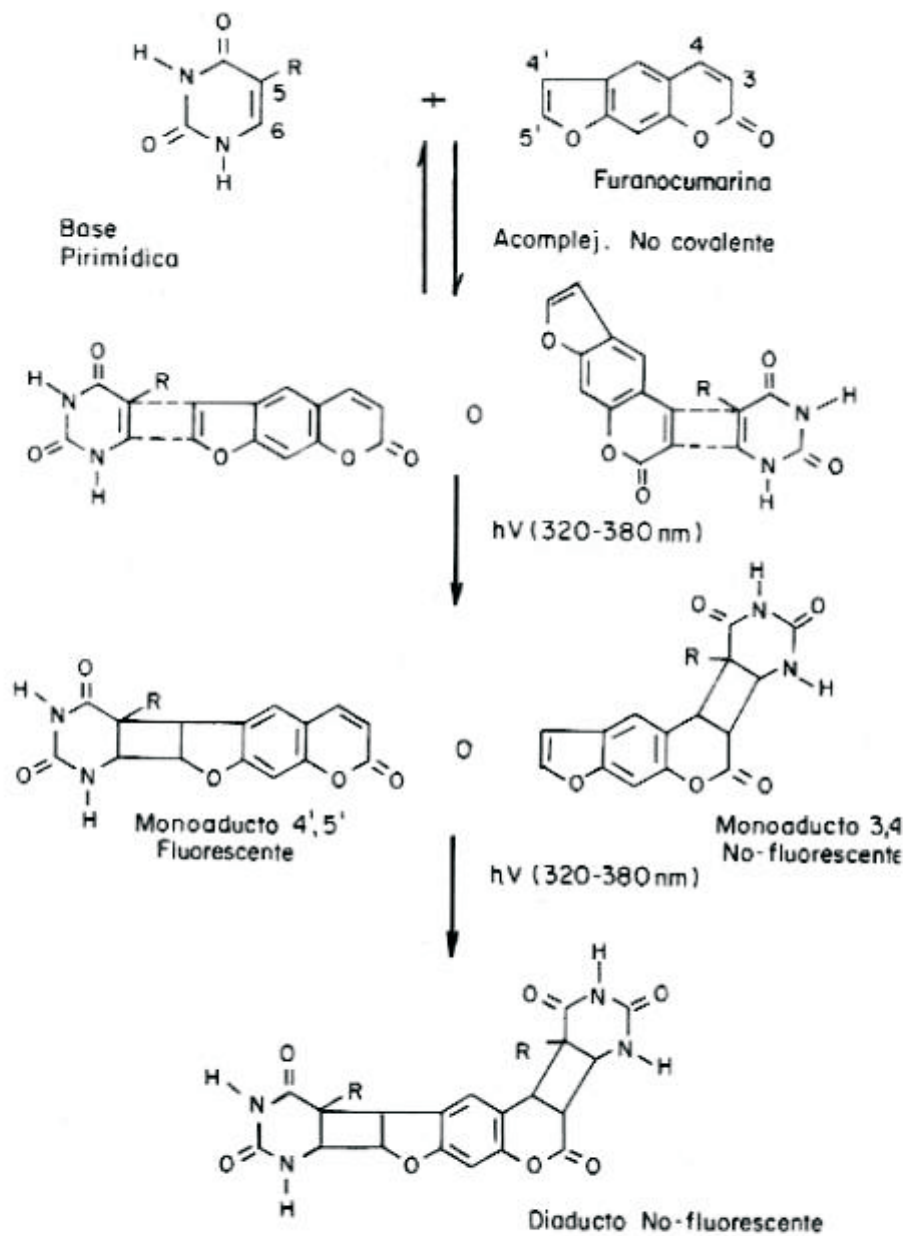
**Figura 4**  
Fotoreacciones de los estados excitados de las furanocumarinas.<sup>24</sup>

*A. Interacción de Furanocumarinas con DNA.*

Es el más importante y sobre todo el más investigado de los procesos responsables de los efectos fototóxicos y sanativos de los psoralenos y de las angelicinas.

El mecanismo propuesto.<sup>14,20,25</sup> (Figura 5), supone inicialmen-

te un débil acomplejamiento de la molécula no excitada y las bases pirimídicas del DNA, a través de fuerzas no covalentes como las de *Van der Waals*, los puentes de hidrógeno y las fuerzas hidrofílicas.<sup>14</sup> Con el primer cuanto de energía a 365 nm, se pueden formar dos tipos de monoadductos con las bases del DNA; uno



**Figura 5**  
 Secuencia de reacciones entre furanocumarinas y bases pirimídicas.<sup>14</sup>



fluorescente que involucra los dobles enlaces 4',5' de la cumarina y el 5,6 de la pirimidina, u otro no fluorescente que se forma entre los dobles enlaces 3,4 de la furanocumarina y el 5,6 de la base<sup>24</sup> (Figura 5). La absorción de un segundo fotón de energía a  $\approx 365$  nm por el monoadducto fluorescente (tiene intacto el enlace 3,4 del núcleo pirónico), genera un diadducto no fluorescente, y se evidencia la formación de una unión cruzada entre las dos fibras opuestas de la doble hélice del DNA.<sup>14,15</sup> (Figuras 5 y 6)

La reactividad de las furanocumarinas con las bases pirimídicas del DNA está determinada por factores estéricos y electrónicos.<sup>14</sup> Los estudios revelan que las sustancias que poseen estructuras angulares o sustituyentes que extraen electrones son incapaces de formar uniones cruzadas con el DNA, y sólo generan monoadductos con sus bases.<sup>25,28</sup> ello ocurre con la angelicina y sus derivados y con el 3-carboxipsoraleno (Figura 7). La forma angular de los primeros les impide disponer adecuadamente los dos sitios fotoactivos a las bases pirimídicas.<sup>15,23</sup> y el grupo extractor de electrones en la posición 3 del carboxipsoraleno, disminuye la reactividad de su doble enlace 3,4.<sup>25</sup> Obviamente, esto reduce la actividad biológica de estos compuestos, lo cual se trata de aprovechar como una alternativa en el tratamiento de enfermedades de la piel que minimice algunos efectos citotóxicos de los psoralenos.<sup>28</sup>

Las sustancias como el psoraleno, la xantotoxina, el bergapteno y el 4,5',8-trimetil-

psoraleno (Figura 7), que presentan estructuras lineales y/o poseen sustituyentes dadores de electrones, exhiben fácilmente la propiedad de formar uniones cruzadas.<sup>25</sup>

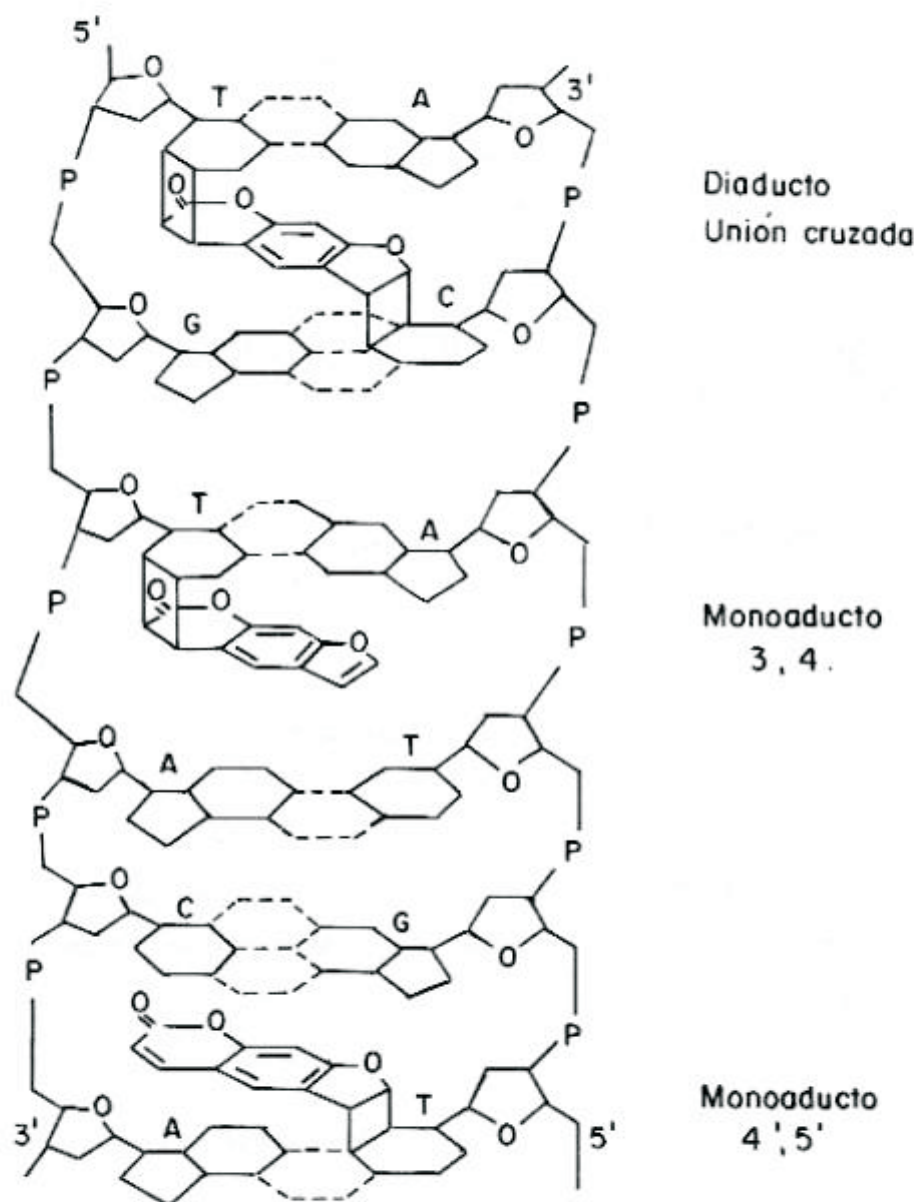
#### *B. Interacción de Furanocumarinas con RNA*

Estas fotorreacciones han sido menos estudiadas que las anteriores.<sup>25</sup> Las furanocumarinas muestran baja capacidad para formar complejos con el RNA debido al desorden estructural de la macromolécula, y por ello la posibilidad de formar monoadductos también es baja.<sup>25</sup> Algunas furanocumarinas lineales forman diadductos con el RNA, sólo cuando están implicadas dos cadenas de macromoléculas diferentes.<sup>25</sup>

Otros estudios demuestran que los psoralenos se enlazan al tRNA, provocando cambios conformacionales e inhibiendo la actividad de la enzima aminocil-tRNA sintetasa. Se cree que el sitio de la reacción sobre el tRNA involucra la 4-tiouridina en la posición 8 del extremo 5' de la cadena nucleotídica.<sup>15</sup>

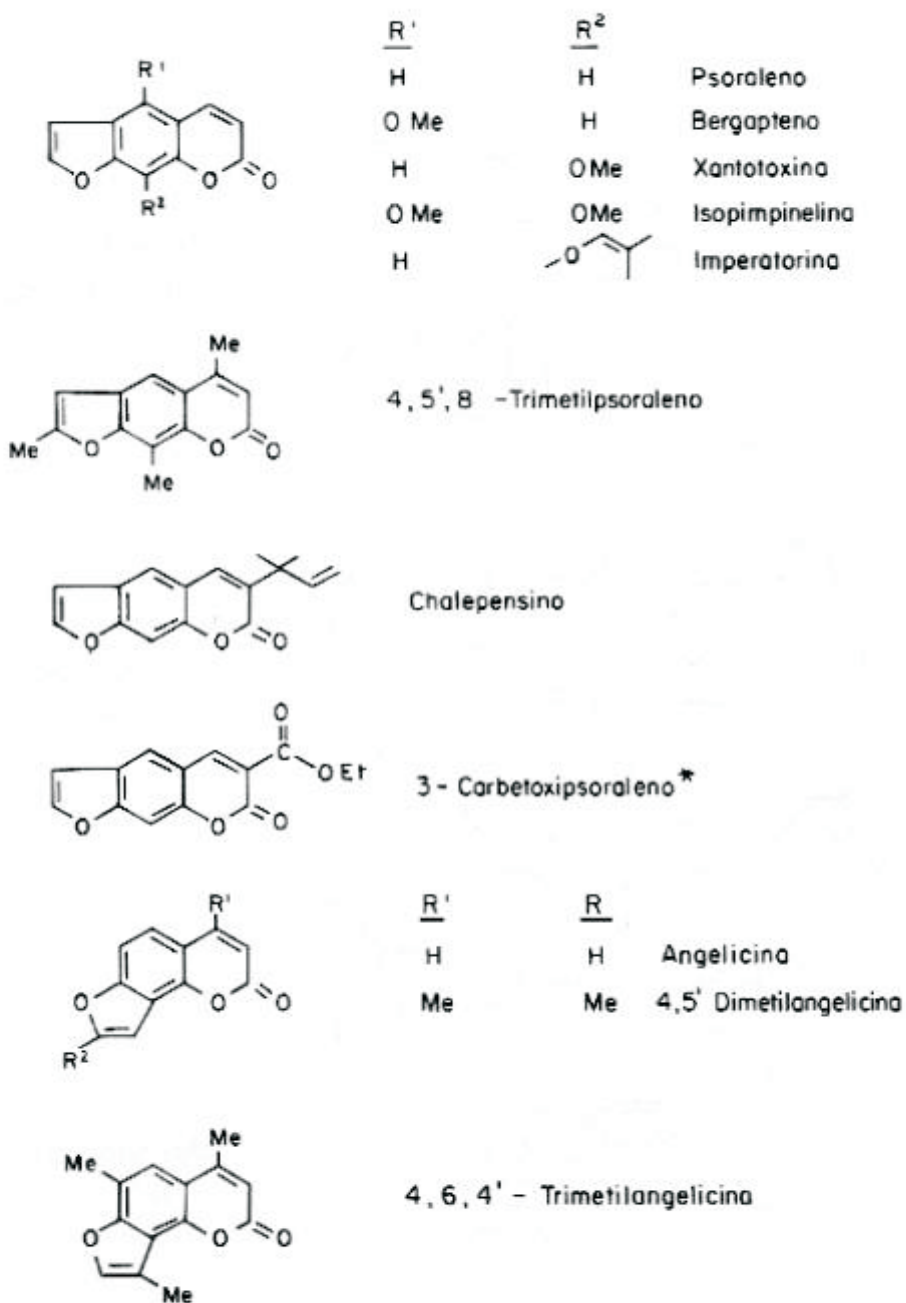
#### *C. Interacción de Furanocumarinas con Proteínas*

Existen evidencias de fotoenlace entre xantotoxina, trimetilpsoraleno y las siguientes proteínas: albúmina de sueros de bovinos y humanos, termolisina, ribonucleasa, quimi tripsina, protamina, lisozima,  $\beta$ -lactoglobulina, histona y amilasa.<sup>18,25</sup> Tales fotoenlaces ocurren a través de los aminoácidos, y la extensión de los mismos depende de la naturaleza y es-



**Figura 6**  
Fotoconjugación de furanocumarinas con DNA.<sup>24</sup>

Acción biológica de las furanocumarinas



**Figura 7**  
Estructura molecular de furanocumarinas con marcada acción biológica. Excepto (\*)

estructura de la proteína; se encuentra, por ejemplo, que hacia la albúmina, las furanocumarinas muestran alta afinidad, indicada por los valores relativamente altos de las constantes de asociación.<sup>25</sup>

Se sugieren dos hipótesis para explicar el mecanismo de los fotoenlaces entre las furanocumarinas y las proteínas.<sup>25</sup>

1. Adición de una molécula de cumarina al aminoácido de la proteína (en una reacción por radicales libres).

2. Fotooxidación de la molécula del psoraleno en dos intermediarios reactivos, los cuales forman el enlace con la proteína.

#### **4. Procesos fotoquímicos indirectos con sustratos biológicos**

Desde que se reconoció que el estado excitado singlete del oxígeno molecular (Figura 8) tenía un periodo de vida largo ( $\mu$ s a ms), y una facilidad para difundirse por las membranas celulares, su función biológica en los procesos fotosensibilizantes de los psoralenos se hizo evidente.<sup>24</sup>

El estado triplete de las furanocumarinas, en presencia de oxígeno molecular, puede transferir su energía al  $O_2$  triplete y generar especies muy reactivas de oxígeno como el estado singlete ( $^1O_2$ ), el anión superóxido ( $O_2^-$ ) (Figura 9), y los radicales hidroxilo (OH), los cuales al interactuar con los sustratos biológicos (células epidérmicas, dérmicas, endoteliales y enzimas), generan moléculas fotooxidadas, responsables

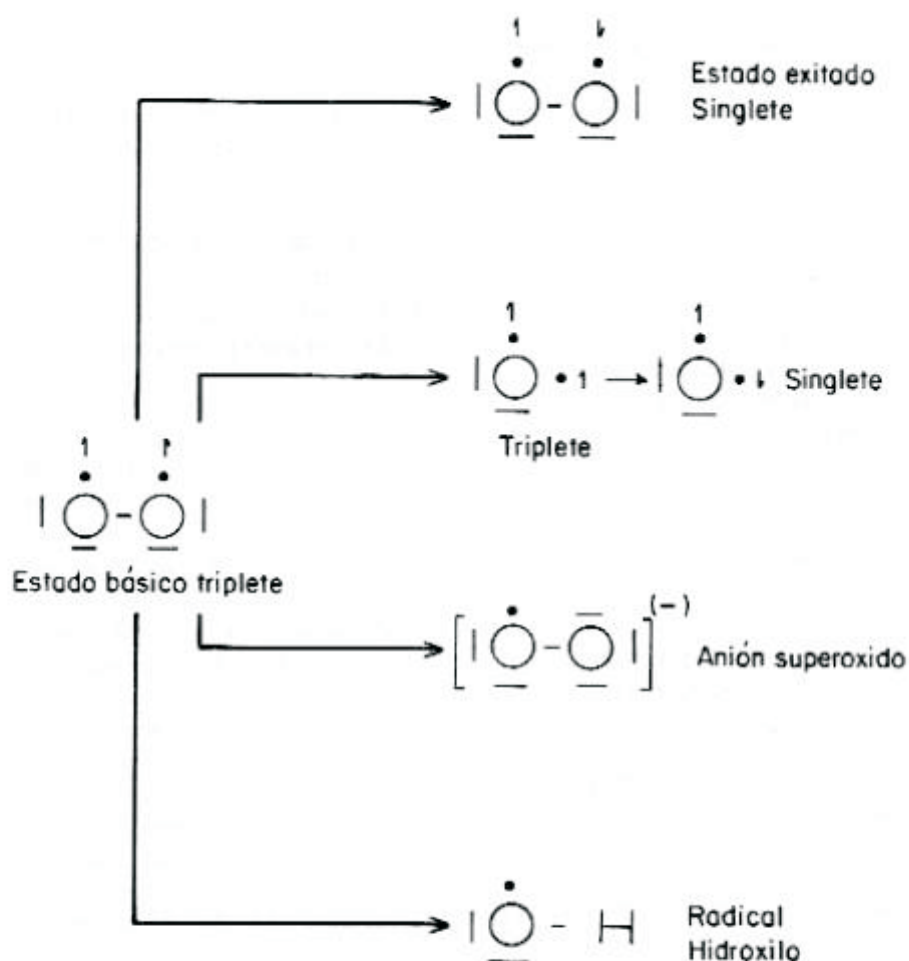
muy probablemente de la variación en la actividad de las enzimas y de las respuestas fotosensibilizantes de la piel como eritemas, edemas, pigmentación y vasodilatación.<sup>24</sup>

#### **Manifestaciones bioquímicas y fisiológicas de las fotorreacciones de las furanocumarinas**

La alteración y la desorganización de numerosos procesos biológicos en los organismos por acción de las furanocumarinas en presencia de la luz U.V. son consecuencia de uno o de los dos tipos de reacciones generales que experimentan los estados excitados de aquéllas. La complejidad de los procesos y los diversos sitios donde ocurren (células endoteliales, epidérmicas y dérmicas, constituyentes citoplasmáticos como enzimas, RNA y lisosomas, constituyentes nucleares como el DNA y la cromatina y membrana celular)<sup>24</sup>, dificultan la explicación de determinado efecto por un tipo de reacción específica. Se ha comprobado, sin embargo, que los fotoenlaces directos con el DNA, el RNA y las proteínas causan los siguientes efectos primarios.<sup>14,15,24,25</sup>

- Disminución de la síntesis del DNA, al inhibirse la replicación del mismo por la formación del enlace cruzado en la doble hélice.

- Reducción de la actividad de molde del DNA, bloqueando así, la síntesis de RNA; la unión cruzada con las bases del DNA inactivan las células para el proceso de transcripción.



**Figura 8**  
Especies reactivas del oxígeno.

- Disminución de la síntesis de proteínas, debido a la pérdida de actividad del DNA o al fotoenlace directo que forman las furanocumarinas con estas moléculas.

La combinación de estos efectos altera las funciones celulares que dependen de los procesos de transcripción y traducción<sup>14</sup>. Los fenómenos de muerte celular, mutación y

carcinogénesis en la piel, resultan aparentemente de la fotoconjugación de los psoralenos al DNA.<sup>21</sup> Es claro que la excesiva producción de diaductos con las bases pirimídicas disminuye ostensiblemente la velocidad del ciclo celular, hasta llegar a la inactivación total. Aquellas células que sobreviven al daño del DNA y sufren la replicación, tienden a repararse a tra-

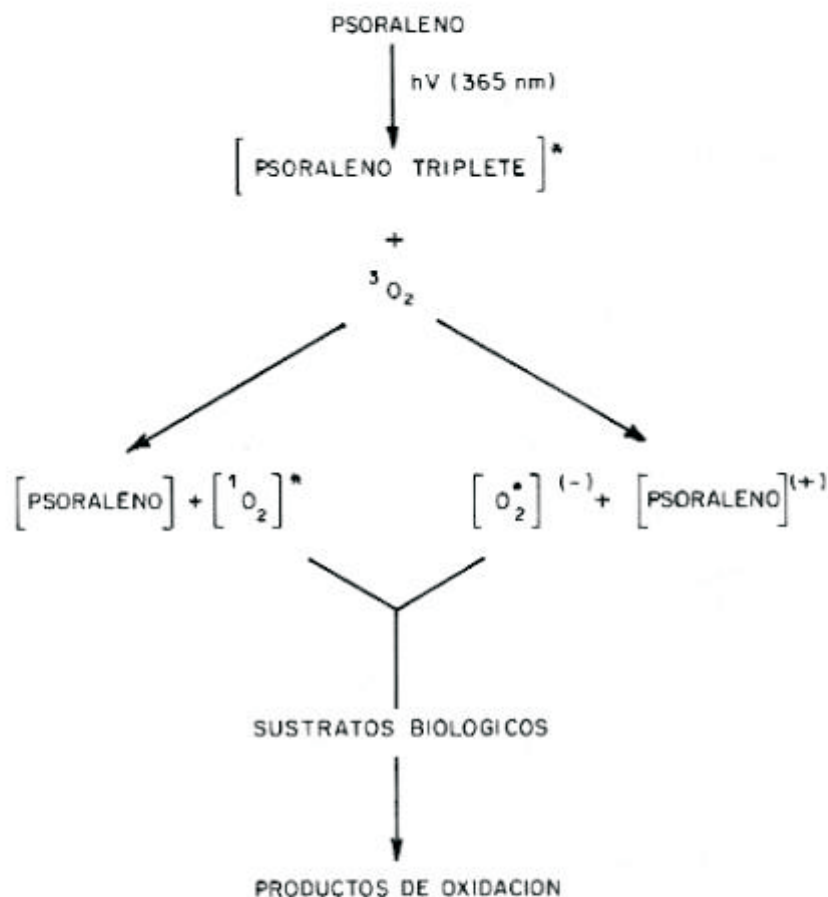


Figura 9

Fotorreacción de furanocumarinas en presencia de  $O_2$ .<sup>24-25</sup>

vés de un proceso que eventualmente aparece como responsable de los efectos carcinogénicos y mutagénicos de los psoralenos.<sup>14,18,24</sup>

Complementario a lo anterior, existe evidencia experimental de que las reacciones de las furanocumarinas con sustratos biológicos a través del  $O_2$ , alteran esencialmente procesos que ocurren en las células endoteliales y en las membranas celulares, y modifican la

actividad de las enzimas.<sup>18,24</sup> Entre las manifestaciones corrientes de estas interacciones están los siguientes efectos:

- Oxidación de lípidos presentes en la membrana lipoproteínica de las células.<sup>18,24</sup>

- Daños en la membrana celular que se traducen en edemas, eritemas, vesiculación e hiperpigmentación.

- Fotooxidación de las células endoteliales, provocando daños

en los capilares, arteriolas, vénulas y posiblemente, vasodilatación.<sup>24</sup>

- Formación de productos secundarios de oxidación que incrementan la síntesis de prostaglandinas y prostaciclina.<sup>24</sup>

- Variación en la actividad de algunas enzimas, inhabilitando a unas como la lisozima y la glutamato dehidrogenasa.<sup>25</sup>, y acelerando a otras como la tirosinasa.<sup>15</sup> responsable del proceso de pigmentación en la piel.<sup>29</sup>

Aunque los productos de oxidación que se generan por la acción del O<sub>2</sub> singlete y del anión superóxido (Figuras 8 y 9) sobre los sustratos biológicos no han sido completamente estudiados e identificados.<sup>25</sup> Si se tiene alguna claridad sobre la forma como ellos inducen la síntesis de melanina en la pigmentación de la piel. Parece ocurrir que los productos de la fotodegradación inactivan los grupos sulfidrilos que normalmente acomplejan al ion Cu<sup>2+</sup> de la tirosinasa, permitiendo una mayor actividad catalizadora en algunas etapas de la biosíntesis de la melanina.<sup>15,29,30</sup> (Figura 10)

### Aplicaciones de las furanocumarinas

Históricamente, los psoralenos se han usado, junto con la luz U.V., en el tratamiento de varias enfermedades de la piel como el vitiligo, la psoriasis y la micosis fungoides.<sup>20</sup> Adicionalmente, se ha utilizado el bergapteno como protector solar en preparaciones cosméticas.<sup>25</sup>

Los compuestos comúnmente ensayados en estos tratamien-

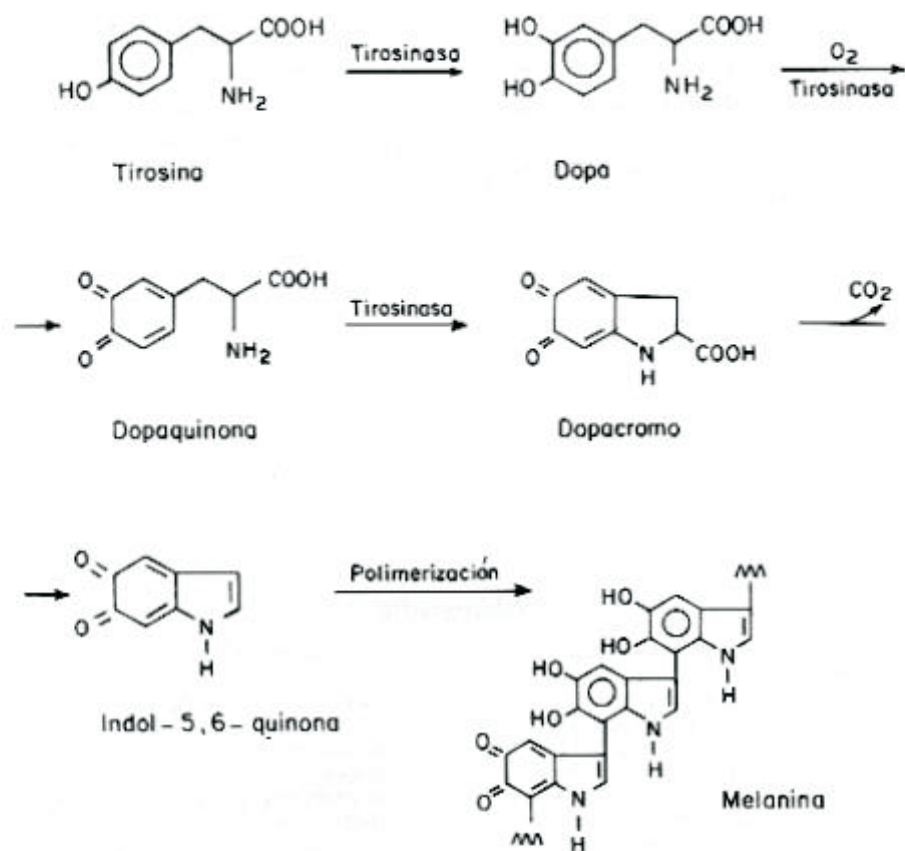
tos son: la xantotoxina, el bergapteno, el psoraleno, el 4,5',8-trimetilpsoraleno, la angelicina y la 4,5'-dimetilangelicina (Figura 7); pero los que han presentado el mejor resultado son la xantotoxina, el trimetilpsoraleno.<sup>25</sup> y el bergapteno.<sup>31</sup>

En el caso del vitiligo (acromia progresiva de la piel), el tratamiento con psoraleno y luz U.V., se explica por el incremento que ocasionan en la actividad de la tirosinasa.<sup>14</sup>

El uso más importante de las furanocumarinas ha sido en el desarrollo de la fotoquimioterapia de la psoriasis, enfermedad de la piel caracterizada por una proliferación de células epidérmicas.<sup>14</sup> la sustancia más efectiva ha sido la xantotoxina, cuya acción se fundamenta en la habilidad que presenta para inactivar al DNA y disminuir la velocidad del ciclo celular.<sup>14</sup> Algunos de sus efectos citotóxicos se están tratando de evitar con el uso de furanocumarinas angulares en pacientes con psoriasis.<sup>28,32</sup> Recientemente.<sup>33</sup> se reporta el tratamiento exitoso de micosis fungoides (tumoración fungosa de la piel), usando radiación U.V. y una furanocumarina angular, 4,6,4'-trimetilangelicina. (Figura 7)

### Otros efectos de las furanocumarinas

Desde hace varias décadas se reportan diversos efectos de estas sustancias que aparentemente no están relacionados con los mecanismos descritos antes, ya que se manifiestan sin el concurso de la radiación U.V.<sup>15</sup> algunos de ellos son los siguientes:

**Figura 10**

Rutas que se postulan para la biosíntesis de la melanina.<sup>26</sup>

- Toxicidad en peces, batracios, cerdos, babosas, ratones, conejos.<sup>14,15</sup> y monos.<sup>34</sup>

- Actividad antimicrobial contra *Mycobacterium tuberculosis*, *Aspergillus oryzae* y *Curvularia lunata*.<sup>15</sup>

- Acción de imperatorina, psoraleno, xantotoxina y bergapteno (Figura 7) sobre la mutagenicidad de 2-aminoantraceno hacia *Salmonella typhimurium*.<sup>35</sup>

- Actividad de varias furanocumarinas (lineales y angulares) sobre los alcaloides promutágenos dictamina y rutacridona, aislados de *Ruta graveolens*.<sup>36</sup>

- Estimulo de los melancitos y de la actividad de la tirosinasa *in vitro* y en ausencia de la luz U.V.<sup>37</sup> los compuestos ensayados fueron la xantotoxina, el bergapteno y el 4,5',8-trimetilpsoraleno.<sup>37</sup>

- Secreción de melatonina en humanos, estimulada por el bergap-



teno.<sup>38,39</sup> Se ha demostrado que esta hormona interviene en la regulación del sistema cardíaco del hombre,<sup>40</sup> además, parece estar involucrada en el aumento de la somnolencia que causa el bergapteno.<sup>39</sup>

- Antifertilidad en ratas del extracto clorofórmico de *Ruta graveolens*.<sup>40</sup> Se reporta a la furanocumarina chalcopensino (Figura 7) como el principio tóxico del extracto.

### Bibliografía

1. BERENBAUM, M. (1978). *Toxicity of a Furanocoumarins to Armyworms: A case of Biosynthetic Escape from Insect Herbivores*. Science, 201 (11): 532-533.
2. GRAY, A. I. and WATERMAN, P. G. (1978). *Coumarins in the Rutaceae*. Phytochem. 17 (5): 845-861.
3. BROWN, S. A. (1979). *Biosynthetic Studies on Coumarins*. Planta Médica, 36 (4): 299-310.
4. BERENBAUM, M. R. and ZANGERL, A. R. (1986). *Variation in Seed Furanocoumarin Content Within the Wild Parsnip (Pastinaca sativa)*. Phytochem 25 (3): 659-661.
5. LUTHRIA, D. L., RAMAKRISHNAN, V., VERMA, G. S., PRABHU, B. R. and BANERJI, A. (1989). *Insect Antifeedants from Atalantia racemosa*. J. Agric. Food Chem. 37 (5): 1435-1437.
6. YAJIMA, T., KATO, N. and MUNAKATA, K. (1977). *Isolation of Insect Anti feeding Principles in Oriza japonica Thunb.* Agric. Biol. Chem. 41 (7): 1263-1268.
7. JOHNSON, C. and BRANNON, D. R. (1973). *Xanthotoxin: AqPhytoalexin of Pastinaca sativa root*. Phytochem. 12 (12): 2961-2962.
8. BEIER, R. C. and OERTLI, E. H. (1983). *Psoralen and Other Linear Furanocoumarins as Phytoalexins in Celery*. Phytochem. 22 (11): 2595-2597.
9. CESKA, O., CHAUDHARY, S. R., WARRINGTON, P. J. and ASHWOOD-SMITH, M. J. (1986). *Furanocoumarins in the Cultivated Carrot, Daucus carota*. Phytochem. 25 (1): 81-83.
10. KNOXIGE, W., KOMBRINK, E., SCHMELZER, E. and HAHLBROCK, K. (1987). *Ocurrence of Phytoalexins and other Putative Defense-related Substances in Uninfected Parsley Plants*. Planta. 171 (2): 279-287.
11. JAINEN, W. and HAHLBROCK, K. (1988). *Cellular Localization of Nonhost Resistance Reactions of Parsley (Petroselinum crispum) to Fungal Infection*. Planta, 173: 197-204.
12. JAHNEN, W. and HAHLBROCK, K. (1988). *Differential Regulation and Tissue-specific Distribution of Enzymes of Phenylpropanoid Pathways in Developing Parsley Seedlings*. Planta, 173: 453-458.
13. DESJARDINS, A. E., SPENCER, G. F., PLATTNER, R. D. and BEREMAND, M. N. (1989). *Furanocoumarins Phytoalexins, Trichothecene Toxins, and Infection of Pastinaca sativa by Fusarium sporotrichioides*. Phytopathology. 79 (2): 170-175.
14. SCOTT, B. R., PATHAK, M. A. and MOHN, G. R. (1976). *Molecular and Genetic Basis of Furanocoumarin Reactions*. Mutation Research, 39: 29-74.

15. MURRAY, R. D. II., MENDEZ, J. and BROWN, S. A. "The Natural-Coumarins". John Wiley and Sons LTD, Chichester, 1982; 702 p.
16. ZOBEL, A. M. and BROWN, S. A. (1988). Determination of Furanocoumarins on the Leaf Surface of *Ruta graveolens* with an Improved Extraction Technique. *J. Nat. Prod.*, 51 (5): 941-946.
17. GROS, E. G., POMPILIO, A. B.; SELDES, A. M. y BURTON, G. "Introducción al Estudio de los Productos Naturales". Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos. Washington, D. C., 1985; p. 50.
18. GROSSWEINER, L. I. (1984). Mechanisms of Photosensitization by Furanocoumarins. En "Photobiologic, Toxicologic and Pharmacologic Aspects of Psoralens". Department of Health and Human Services. Washington: Government Printing Office, 1984. p. 47-54.
19. YURKOW, E. J. and LASKIN, J. D. (1991). Mechanism of Action of Psoralens. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 27 (4): 315-319
20. ISAACS, S. T., WIESEHAHN, G. and HALLICK, L. M. (1984). *In Vitro* Characterization of the Reaction of Four Psoralen Derivatives with DNA. En "Photobiologic, Toxicologic and Pharmacologic Aspects of Psoralens". Department of Health and Human Services. Washington: Government Printing Office, p. 21-30.
21. SCHIMMER, O. and KUHN, I. (1990). Mutagenic Compounds in a Extract from *Rutae herba* (*Ruta graveolens* L.) *Mutat. Res.*, 243 (1): 57-62
22. COPPEY, J., SALA-TREPAT, M. and LOPEZ, B. (1989). Multiplicity Reactivation and Mutagenesis of Trimethylpsoralen-damaged Herpes Virus in Normal and Fanconi's Anemia Cells. *Mutagenesis*, 4 (1): 67-71.
23. IVIE, G. W., HOIT, D. L. and IVEY, M. C. (1981). Natural Toxicants in Human Foods: Psoralens in Raw and Cooked Parsnip Root. *Science*, 213: 909-910.
24. PATHAK, M. A. (1984). Mechanisms of Psoralen Photosensitization Reactions. En "Photobiologic, Toxicologic and Pharmacologic Aspects of Psoralens". Department of Health and Human Services. Washington: Government Printing Office, p. 41-46.
25. RODIGHIERO, G. and DALL'ACQUA, F. (1984). *In Vitro* Photoreactions of Selected Psoralens and Methylangelicins with DNA, RNA and Proteins. En "Photobiologic, Toxicologic and Pharmacologic Aspects of Psoralens". Department of Health and Human Services. Washington: Government Printing Office, p. 31-40.
26. CONSTANTINI, C., D'ISCHIA, M., NAPOLITANO, A., MISURACA, G. and PROTA, G. (1992). Photodynamic Degradation of Vitamin E Induced by Psoralens. *Biochim. Biophys. Acta.* 1116 (3): 291-296.
27. SONG, P.S. (1984). Photoactive States of Furanocoumarins. En "Photobiologic, Toxicologic and Pharmacologic Aspects of Psoralens". Department of Health and Human Services. Washington: Government Printing Office, p. 15-19.
28. DALL'ACQUA, F., VEDALDI, D., CAFFIERI, S., GIUOTTO, A., BORDIN, F. and RODIGHIERO, G. (1984). Chemical Basis of the Photosensitizing Activity of Angelicins. En "Photobiologic, Toxicologic and Pharmacologic Aspects of Psoralens". Department of Health and Human Services. Washington: Government Printing Office, p. 55-60.
29. METZLER, D. E. "Bioquímica". Ediciones Omega, S.A. Barcelona, 1981. p. 638-639 y 879-880.
30. CANTAROW, A. y SHEPARTZ, B. "Bioquímica". México 4a Ed. Interamericana, 1969. Parte 3, p. 587-588 y 760.
31. HANN, S. K.; CHO, M. Y.; IM, S. and PARK, Y. K. (1991). Treatment of Vitiligo with Oral 5-methoxypsoralen. *J. Dermatol.*, 18 (6): 324-329 (Medline 1992).
32. CRISTOFOLINI, M., RECCHIA, G., BOI, S., PISCIOLI, F., BORDIN, F., BACCICHETTI, F., CARLASSARE, F., TAMARO, M., et al. (1990). 6-Methylangelicins: New Monofunctional Photochemotherapeutic Agents for Psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 122 (4): 513-524.
33. MORITA, A., TAKASHIMA, A.; NAGAI, M. and DALL'ACQUA, F. (1990). Treatment of a Case of Mycosis Fungoides and One of Parapsoriasis in Plaque with Topical PUVA Using a Monofunctional Furanocoumarins Derivate, 4,6,4'-Trimethylangelicin. *J. Dermatol.*, 17 (9): 545-549.
34. ROZMAN, T., LEUSCHNER, F., BRICKL, R. and ROZMAN, K. (1989). Toxicity of 8-Methoxypsoralen in Cynomolgous Monkeys

- (*Macaca fascicularis*). Drug. Chem. Toxicol., 12 (1): 21-37.
35. WALL, M. E., WANI, M. C., MANIKUMAR, G.; HUGHES, T.J., TAYLOR, II., MCGIVNEY, R. and WARNER, J. (1988). *Plant Antimutagenic Agents. 3. Coumarins*. J. Nat. Prod., 51: 1148-1152.
36. SCHIMMER, O., KIEFFER, J. and PAULINE, H. (1991). *Inhibitory Effects of Furanocoumarins in Salmonella typhimurium TA98 on the Mutagenicity of Dictamine and Rutacridone. Promutagens from Ruta graveolens L.* Mutagenesis, 6(6): 501-506 (Medline 1992).
37. MARWAN, M. M., JIANG, J. W.; DE LAURO CASTRUCCI, A. M. and HADLEY, M. E. (1990). *Psoralens Stimulate Mouse Melanocyte and Melanoma tyrosinase Activity in the Absence of Ultraviolet Light*. Pigment. Cell. Res., 3 (4): 214-221.
38. SOUETRE, E.; SALVATI, E., BELUGOU, J. L.; KREBS, B. and DAR COURT, G. (1990). *5-Methoxy psoralen as a Specific Stimulating Agent of Melatonin Secretion in Humans*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 71 (3): 670-674.
39. SOUETRE, E., SALVATI, E.; BELUGOU, J. L.; KREBS, B. and DAR COURT, G. (1989). *5-Methoxy psoralen Increases Evening Sleepiness in Humans: Possible Involvement of the Melatonin Secretion*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 36 (1): 91-92.
40. KONG, Y. C., LAU, C. P., WAI, K. H., NG, K. H., BUT, P. P.; CHENG, K. F. and WATERMAN, P. G. (1989). *Antifertility Principle of Ruta graveolens*. Planta Med., 55 (2): 176-178.



**Esta Publicación es  
cortesía de  
Laboratorios ITALMEX**