



Crisina y Genisteína: de los productos naturales a la farmacología conductual

Chrysin and Genistein, from natural products to behavioral pharmacology

Blandina BERNAL-MORALES^{1,2}, Juan Francisco RODRÍGUEZ-LANDA^{1,2}, Gabriel GUILLÉN-RUIZ^{2,3}

¹Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz México. * bbernal@uv.mx

²Facultad de Química Farmacéutica Biológica, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México.

³Programa de Investigadoras e Investigadores por México SECIHTI-Instituto de Neuroetología, Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz México.

Presentación Oral 53

ABSTRACT

Introduction: Vascular plants naturally produce biologically active secondary metabolites that influence mammalian cellular function. Among these, polyphenols—particularly flavonoids—are widely distributed throughout the plant kingdom and are responsible for many of the colors, flavors, and medicinal properties found in fruits, flowers, herbs, and beverages such as tea and wine ^[1]. This study focuses on two flavonoids, chrysin and genistein, which have demonstrated pharmacological effects relevant to the treatment of anxiety and depression ^[2:3]. Flavonoids are a class of polyphenolic compounds commonly found in various parts of plants, including fruits, seeds, and aerial tissues. Using phytochemical techniques, compounds such as chrysin (a flavone) and genistein (an isoflavone) have been isolated and characterized. These molecules possess a basic diphenylpyrene or phenylbenzopyrene ring structure with variable hydroxylated phenolic groups, which contribute to their biological activity. Genistein, due to its structural and functional similarity to estradiol, is classified as a phytoestrogen. As ligands, phytoestrogens exhibit affinity for estrogen receptors alpha (ER α) and beta (ER β), modulating enzymatic and neurotrophic activity. These interactions confer pharmacological properties that have been substantiated in both preclinical and clinical research ^[4]. **Materials and Methods:** Research conducted by the Neuroethology Institute at Universidad Veracruzana (Mexico) has investigated the behavioral effects of chrysin and genistein in Wistar rats under various physiological conditions ^[5]. Behavioral assays included the elevated plus maze, light/dark box, and forced swim test, using both male and female rats, including cycling females and those subjected to ovariectomy to model surgical menopause. **Results:** Chrysin, administered in doses ranging from 1 to 5 mg/kg, demonstrated significant anxiolytic-like effects in the elevated plus maze and light/dark box tests. Additionally, antidepressant-like effects were observed in the forced swim test across male rats and females in both cycling and 12-week post-ovariectomy states. Genistein, at doses of 0.09 to 1 mg/kg, also exhibited anxiolytic-like effects in ovariectomized females. Mechanistic studies revealed that



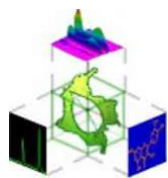
genistein's effects are mediated through estrogenic pathways, specifically via ER β receptors, as the administration of tamoxifen blocked these effects. In contrast, chrysin's pharmacological actions appear to involve the GABAergic neurotransmission system, as GABA antagonists inhibited its effects. Nonetheless, involvement of other neurotransmitter systems and neurotrophin-related signaling pathways cannot be ruled out. **Conclusion:** The flavonoids chrysin and genistein exhibit robust pharmacological effects in preclinical models of anxiety and depression, particularly in female populations. Their distinct mechanisms of action—estrogenic for genistein and GABAergic for chrysin—highlight their potential as natural therapeutic agents for mood disorders, especially in contexts related to hormonal changes such as menopause. Further studies are warranted to explore their clinical applicability.

Key words:

Chrysin, Genistein, Anxiolytics, Antidepressant, Phytoestrogens, Behavioral Pharmacology

RESUMEN

Introducción: Las plantas vasculares producen de forma natural metabolitos secundarios biológicamente activos que influyen en la función celular de los mamíferos. Entre ellos, los polifenoles—particularmente los flavonoides—están ampliamente distribuidos en el reino vegetal y son responsables de muchos de los colores, sabores y propiedades medicinales de frutas, flores, hierbas y bebidas como el té y el vino ^[1]. Este estudio se enfoca en dos flavonoides, la crisina y la genisteína, que han demostrado efectos farmacológicos relevantes para el tratamiento de la ansiedad y la depresión ^[2;3]. Los flavonoides son una clase de compuestos polifenólicos que se encuentran comúnmente en diversas partes de las plantas, incluyendo frutos, semillas y tejidos aéreos. Mediante técnicas fitoquímicas, se han aislado y caracterizado compuestos como la crisina (una flavona) y la genisteína (una isoflavona). Estas moléculas presentan una estructura básica de anillos de difenilpireno o fenilbenzopireno con grupos fenólicos hidroxilados variables, lo que contribuye a su actividad biológica. La genisteína, por su similitud estructural y funcional con el estradiol, se clasifica como un fitoestrógeno. Como ligandos, los fitoestrógenos presentan afinidad por los receptores de estrógeno alfa (ER α) y beta (ER β), modulando la actividad enzimática y neurotrófica. Estas interacciones les confieren propiedades farmacológicas que han sido demostradas en investigaciones preclínicas y clínicas ^[4]. **Materiales y Métodos:** Investigaciones llevadas a cabo por el Instituto de Neuroetología de la Universidad Veracruzana (México) han evaluado los efectos conductuales de la crisina y la genisteína en ratas Wistar bajo diversas condiciones fisiológicas ^[5]. Las pruebas conductuales incluyeron el laberinto de brazos elevados, la caja de luz/oscuridad y la prueba de nado forzado, utilizando ratas macho, hembras ciclantes y hembras ovariectomizadas como modelo de menopausia quirúrgica. **Resultados:** La crisina, administrada en dosis de 1 a 5 mg/kg, muestra efectos tipo ansiolítico significativos en las pruebas de laberinto de brazos elevados y caja de luz/oscuridad. Además, se observan efectos tipo antidepressivo en la prueba de nado forzado en ratas macho, hembras ciclantes y hembras con 12 semanas post-ovariectomía. Por su parte, la



genisteína, en dosis de 0.09 a 1 mg/kg, también presenta efectos tipo ansiolítico en hembras ovariectomizadas. Los estudios del mecanismo de acción indican que los efectos de la genisteína están mediados por vías estrogénicas, específicamente a través de los receptores ER β , ya que dichos efectos son bloqueados por tamoxifeno. En contraste, los efectos de la crisina parecen depender del sistema de neurotransmisión GABAérgico, ya que antagonistas de este sistema inhiben sus acciones. No obstante, no se descarta la participación de otros sistemas de neurotransmisión y vías de señalización asociadas a neurotrofinas. **Conclusión:** Los flavonoides crisina y genisteína exhiben efectos farmacológicos sólidos en modelos preclínicos de ansiedad y depresión, particularmente en hembras. Sus mecanismos de acción diferenciados—estrogénico en el caso de la genisteína y GABAérgico en el de la crisina—resaltan su potencial como agentes terapéuticos naturales para trastornos del estado de ánimo, especialmente en contextos relacionados con cambios hormonales como la menopausia. Se requieren más estudios para explorar su aplicabilidad clínica.

Palabras clave:

Crisina, Genisteína, Ansiolíticos, Antidepresivos, Fitoestrógenos, Farmacología conductual

Agradecimientos/Acknowledgements

A los proyectos IxM ID: 6943 y SIREI-UV: 266492023108.

Referencias/References

- [1] GERMAN-PONCIANO, L. J., *et al.* (2018). Advances in the Preclinical Study of Some Flavonoids as Potential Antidepressant Agents. *Scientifica* **2018**(1): 2963565. [DOI]
- [2] THANGAVEL, P., *et al.* (2019). Genistein as Potential Therapeutic Candidate for Menopausal Symptoms and Other Related Diseases. *Molecules* **24**(21): 3551. [DOI]
- [3] RODRÍGUEZ-LANDA, J. F., *et al.* (2022). Pharmacological, Neurochemical, and Behavioral Mechanisms Underlying the Anxiolytic- and Antidepressant-Like Effects of Flavonoid Chrysin. *Molecules* **27**(11): 3551. [DOI]
- [4] RODRÍGUEZ-LANDA, J. F., *et al.* Chapter 5 - Phytoestrogens as Potential Therapeutic Agents for the Treatment of Anxiety and Affective Disorders. In: ATTA UR, R. (ed.). *Studies in Natural Products Chemistry*. Elsevier, (2018). p. 133-159. [DOI]
- [5] GUILLÉN-RUIZ, G., *et al.* (2024). Involvement of the Gaba α Receptor in the Antidepressant-Like Effects Produced by Low and High Doses of the Flavonoid Chrysin in the Rat: A Longitudinal Study. *JIN* **23**(3): 51-65. [DOI]