

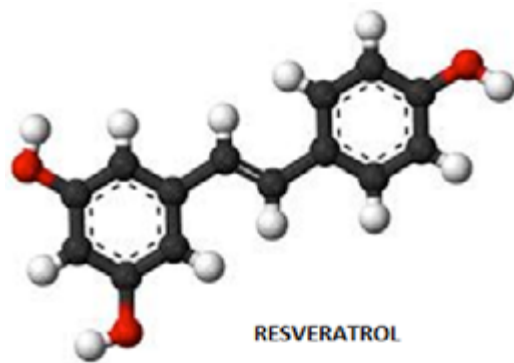
# RESVERATROL

Francisco Hernández Manrique MSc.<sup>1,a</sup>

El resveratrol (<sup>3,5,4'</sup>-trihidroxiestilbeno) es un potente antioxidante, un polifenol natural, elaborado por más de 70 especies de plantas. Se halla en las partes leñosas del pino, la vid, los frutos secos (nueces, cacahuètes), la piel de las uvas y en el vino, especialmente el vino tinto, en las moras y otros frutos silvestres. El resveratrol se encuentra en la naturaleza en forma de isómero *cis*- y *trans*, siendo la forma más habitual en la piel de la uva el *trans*-resveratrol. Esta molécula fue descubierta en 1940 por un investigador japonés, y en 1977 los ingleses Langcake y Pryce describieron su estructura. Se trata del <sup>3,5,4'</sup>-trihidroxi estilbeno, cuyo isómero *trans*, mayoritario, es la forma activa. El *trans*-resveratrol posee propiedades espectroscópicas ultravioletas y de fluorescencia características. Es una molécula fotosensible que, por exposición a la luz o a otras radiaciones, se transforma irreversiblemente en el isómero *cis*. El resveratrol es también una fitoalexina de la vid (moléculas implicadas en una reacción de defensa de la planta)<sup>1</sup>. El resveratrol (RESV) es una fitoalexina natural con propiedades antioxidantes, ampliamente consumido en la dieta mediterránea en forma de maní, uvas y vino. Propiedades antiproliferativas del resveratrol

El interés por los compuestos presentes en el vino se ha incrementado desde los estudios epidemiológicos, indicando una correlación inversa entre el consumo de vino tinto y la incidencia de enfermedad cardiovascular (Bhat, Kosmeder&Pezzuto, 2001).

Además, RESV ha expuesto una amplia gama de actividades biológicas, incluyendo, antiinflamatorios, propiedades antivirales y antitumorales en ratas (Frémont, 2000).



<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Médicas - Universidad de Guayaquil  
<sup>a</sup> Docente

Recibido el 18 de Marzo del 2014  
Aceptado el 26 de Mayo del 2014

Entre los descubrimientos más recientes se ha descrito en ratones la protección frente a un agente cancerígeno químico el DMBA (<sup>7,11</sup> dimetilbenzantraceno), que provoca en el animal tumores mamarios, de la piel o leucemias<sup>2</sup>. También se ha demostrado que el resveratrol actúa de inhibidor de la ribonucleótido reductasa, implicada en la síntesis de los ribonucleótidos (guardando así relación con los ácidos nucleicos)<sup>3</sup>, de inhibidor de células MCF-7 mamarias en cultivo<sup>4</sup> y de activador del receptor de estrógenos (aunque a gran concentración)<sup>5</sup>. Se ha descrito también que el resveratrol ejerce un efecto antiproliferativo sobre células de cáncer de colon<sup>6</sup>. Por consiguiente, el resveratrol es un antagonista de las dioxinas, moléculas bastante conocidas, responsables de efectos deletéreos sobre la salud, principalmente del cáncer<sup>7</sup>. Se ha descrito que ciertos derivados del resveratrol, como la viniferina (dímero de resveratrol) poseen igualmente propiedades antitumorales sobre numerosos modelos celulares<sup>8</sup>. Bioabsorción del resveratrol

Si conoce el papel beneficioso para la salud de sustancias naturales como los microconstituyentes de alimentos y bebidas, se debe a la existencia de pruebas indirectas (estudios epidemiológicos) o a la observación de los efectos biológicos sobre sistemas *in vitro* y animales de experimentación. A estos últimos se suelen administrar dosis farmacológicas. Por ello, es evidente que si se pueden identificar efectos protectores en productos naturales, tanto a nivel cardiovascular como de cáncer, no sólo es indispensable elucidar el modo de acción sobre las dianas celulares, sino también conocer los mecanismos de absorción y biodisponibilidad de los compuestos responsables, considerados bioactivos, lo que permitirá comparar las concentraciones circulantes e intracelulares con las dosis efectivas. Si la búsqueda de una eventual correlación entre los efectos beneficiosos del consumo moderado de vino y los del resveratrol, descritos en sistemas *in vitro*, es un paso esencial que requiere el establecimiento de una relación entre la tasa plasmática de resveratrol y la cantidad realmente absorbida por las células. Aun no existe hoy en día ninguna prueba bioquímica que apoye sólidamente esta hipótesis. Actualmente, estos valores de absorción son poco conocidos, con la excepción de algunos

Correspondencia  
Dr: Francisco Hernández Manrique MSc.  
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad de Guayaquil-  
Docente  
Email: hernandezfx@hotmail.com  
Celular: 0999774448 - 099266944  
Guayaquil - Ecuador

trabajos que muestran la penetración del compuesto en las células<sup>9</sup> o los que describen la compatibilidad entre la concentración plasmática en ratas y los efectos biológicos a nivel hepático<sup>9</sup>.

El RESV, ha despertado un gran interés en la comunidad científica debido al amplio espectro de sus efectos biológicos. Sus propiedades anticancerosas fueron propuestas por primera vez por Jang et al. (1997). Los mecanismos anticancerígenos propuestos para el RESV incluyen: a) inhibición de las actividades ribonucleótido reductasa<sup>10</sup>, DNA polimerasa<sup>11</sup>, proteínquinasa C12 o ciclooxigenasa-2<sup>13</sup>; b) inhibición de la proliferación celular (Sauer, Wartenberg&Hescheler, 2001) y de la carcinogénesis inducida por radicales libres<sup>14</sup>; y c) la inducción de la apoptosis<sup>15</sup>. También se han reportado efectos del resveratrol en la reproducción masculina<sup>16</sup>.

## Resveratrol y biodisponibilidad

El potencial anticancerígeno del RESV está limitado por su baja biodisponibilidad<sup>17</sup>. Modificaciones estructurales de la molécula del RESV preservando la actividad biológica, representarían una estrategia muy útil. Existe una relación entre la estructura química y la actividad del RESV. El grupo OH en posición 4' y la configuración *trans* son determinantes estructurales necesarios para inhibir la proliferación celular<sup>18</sup>. El t-PTER es un análogo estructural dimetilado del RESV, con propiedades anticancerígenas similares (Rimando et al., 2002); en general, mantiene esos determinantes estructurales. En estudios previos ha demostrado ser un potente antifúngico (60-100 veces más potente que el RESV). En ratas y humanos el resveratrol es absorbido rápidamente, metabolizado por glucoronidos o conjugados de sulfato y distribuidos a varios órganos (Yu et al., 2002). En general, los metabolitos de los polifenoles son rápidamente eliminados del plasma, lo que indica que es necesario un consumo diario de productos vegetales para mantener altas concentraciones de estos metabolitos en la sangre (Manach et al., 2004).

## CONCLUSIÓN

Es difícil hacer una afirmación concluyente sobre el efecto real del resveratrol en la salud animal y a pesar de que algunos de los beneficios sobre la que tiene el resveratrol, su mecanismo de acción sigue siendo controvertido. Los estudios aún están en etapas iniciales, porque hay demasiada variabilidad en el diseño de los estudios. Aunque algunos medios de comunicación han hablado de los efectos antienviejamiento del resveratrol, no hay datos aceptados con base científica sobre estas afirmaciones en estudios preclínicos. En la actualidad, la investigación sobre el resveratrol se encuentra en sus primeros pasos y sus efectos a largo plazo en estudios clínicos aun se desconocen.

Actualmente se están realizando numerosos estudios sobre los efectos del resveratrol en animales y en humanos. Los científicos de China, Estados Unidos y Suecia anunciaron en la prestigiosa revista "Cell Metabolism" que en presencia de progerina las sirtuínas pierden su actividad deacetilasa acelerándose el proceso de envejecimiento celular en la especie animal. En conclusión no se podría de establecer algún tipo de actividad terapéutica para el resveratrol se ha publicado algunos trabajos con resultados no concluyentes y algunos de ellos con incumplimientos de tipo metodológicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeandet et al., 1991
2. Jang et al., 1997
3. Fontecave et al., 1998
4. Mgbonyebi et al., 1998
5. Gehn et al., 1997
6. Schneider et al., 2000
7. Cesper et al., 1999
8. Ohyama et al., 1999
9. Blache et al., 1997
10. (Fontecave, Lepoivre, Elleingand, Gerez&Guttet, 1998)
11. (Sun, Cunningham&Gantt, 1998)
12. Stewart et al., 1999)
13. (Martín, Villegas, La Casa & de la Lastra, 2004)
14. Jang et al., 1997
15. Martín et al., 2004
16. Shin et al., 2008
17. Asensi et al., 2002
18. Stivala et al., 2001

## ARTÍCULOS CONSULTADOS

- Jun Yoshino, Caterina Conte, Luigi Fontana, Bettina Mittendorfer, Shin-ichiro Imai, Kenneth B. Schechtman, Charles Gu, Iris Kunz, Filippo Rossi Fanelli, Bruce W. Patterson, Samuel Klein Resveratrol suplementos no mejora la función metabólica en mujeres no obesas, con tolerancia a la glucosa normal metabolismo celular, de 2012; DOI 10.1016/j.cmet.2012.09.015
- SIRT1 Is Required for AMPK Activation and the Beneficial Effects of Resveratrol on Mitochondrial Function
- Nathan L. Price, Ana P. Gomes, Alvin J.Y. Ling, Filipe V. Duarte, Alejandro Martin-Montalvo, Brian J. North, Beamon Agarwal, Lan Ye, Giorgio Ramadori, Joao S. Teodoro, Basil P. Hubbard, Ana T. Varela, James G. Davis, Behzad Varamini, Angela Hafner, Ruin Moaddel, Anabela P. Rolo, Roberto Coppari, Carlos M. Palmeira, Rafael de Cabo, Joseph A. Baur, David A. Sinclair: " SIRT1 Is Required for AMPK Activation and the Beneficial Effects of Resveratrol on Mitochondrial Function" Doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.003
- Ole Vang mail, Nihal Ahmad, Clifton A. Baile, Joseph A. Baur, Karen Brown, Anna Csiszar, Dipak K. Das, Dominique Delmas, Carmem Gottfried, Hung-Yun Lin, Qing-Yong Ma, Partha Mukhopadhyay, Namasivayam Nalini, John M. Pezzuto, Tristan Richard, Yogeshwer Shukla, Young-joon Surh, Thomas Szekeres, Tomasz Szkudelski, Thomas Walle, Joseph M. Wu. "What Is New for an Old Molecule? Systematic Review and Recommendations on the Use of Resveratrol" PLoS On 6 (6): e19881. Doi: 10.1371/journal.pone.0019881, 2011
- 23. Baohua Liu, Shrestha Ghosh, Xi Yang, Hailing Zheng, Xinguang Liu, Zimei Wang, Guoxiang Jin, Bojian Zheng, Brian K. Kennedy, Yousin Suh, Matt Kaerberlein, Karl Tryggvason, and Zhongjun Zhou. Progeroid Features in Laminopathy-Based. Resveratrol Rescues SIRT1-Dependent Adult Stem Cell Decline and Alleviates. p. liew@hku.hk (B.L.), zhongjun@hkuc.hku.hk (Z.Z.) http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2012.11.007