



## REVISIÓN

## Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas

Juan Gambini<sup>a</sup>, Raúl López-Gruoso<sup>b</sup>, Gloria Olaso-González<sup>a</sup>, Marta Inglés<sup>c</sup>, Khira Abdelazid<sup>a</sup>, Marya El Alami<sup>a</sup>, Vicent Bonet-Costa<sup>a</sup>, Consuelo Borrás<sup>a</sup> y José Viña<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, INCLIVA, Valencia, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación del Deporte, Universidad Miguel Hernández, Elche, Alicante, España

<sup>c</sup> Departamento de Fisioterapia, Facultad de Fisioterapia, Universidad de Valencia, Valencia, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2011

Aceptado el 2 de abril de 2012

On-line el 15 de enero de 2013

#### Palabras clave:

Resveratrol  
Biodisponibilidad  
Estilbenos  
Polifenoles

#### Keywords:

Resveratrol  
Bioavailability  
Stilbene  
Polyphenols

### R E S U M E N

El resveratrol es un polifenol natural presente en numerosas plantas y frutos como cacahuets, moras, arándanos y, sobre todo, en la uva y el vino tinto. Su síntesis está condicionada por la presencia de factores estresantes, tales como la contaminación fúngica o la radiación ultravioleta. En las plantas actúa como fitoalexina, es decir, posee la capacidad de inhibir el progreso de ciertas infecciones. La medicina antigua ha utilizado extractos de plantas que contienen resveratrol desde hace más de 2.000 años y hace más de 30 años que se aisló y se comenzaron a estudiar sus propiedades con métodos científicos. Sus propiedades *in vitro* han sido ampliamente estudiadas y contrastadas, entre ellas cabe destacar su actividad como anticancerígeno, antiagregante plaquetario, antiinflamatorio, antialérgico, etc. En cuanto a sus propiedades *in vivo* su actividad no está tan clara; existen numerosos estudios que encuentran beneficios sobre el sistema cardiovascular, enfermedades como la diabetes y sobre la longevidad; sin embargo, otros autores no encuentran una equivalencia de los estudios *in vitro* a *in vivo*. Esta discrepancia es debida a la biodisponibilidad que tiene el resveratrol. Tras un consumo oral se ha comprobado que la absorción es muy buena, pero las vías metabólicas dejan solo una pequeña fracción de resveratrol libre en sangre, por lo que la disponibilidad en los tejidos diana es muy baja y no se llegan a las concentraciones empleadas en los estudios *in vitro*. Así pues, aunque los estudios *in vitro* indican que se trata de una molécula biológicamente activa con propiedades saludables, los estudios realizados *in vivo* hasta el momento no pueden confirmar parte de estos resultados, lo cual puede atribuirse a su baja biodisponibilidad.

© 2011 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Resveratrol: Distribution, properties and perspectives

#### A B S T R A C T

Resveratrol is a natural polyphenol which can be found in many plants and fruits, such as peanuts, mulberries, blueberries and, above all, in grapes and red wine. Its synthesis is regulated by the presence of stressful factors, such as fungal contamination and ultra-violet radiation. In plants, it plays a role as a phytoalexin, showing a capacity to inhibit the development of certain infections. Plant extracts which contain resveratrol have been employed by traditional medicine for more than 2000 years. Resveratrol was first isolated, and its properties were initially studied with scientific methods, thirty years ago. Its *in vitro* properties have been extensively studied and demonstrated. It is worth highlighting its activity as an anti-cancer agent, platelet anti-aggregation agent, anti-inflammatory, antiallergenic, etc. The activity of its *in vivo* properties are not so clear. There are many studies that report benefits on the cardiovascular system, illnesses such as diabetes, and in longevity. However, other authors did not find any agreement between *in vitro* and *in vivo* studies. This discrepancy is due to the bioavailability of resveratrol. After an oral dose, it has been demonstrated that the absorption is very high, but the metabolic pathways leave just a little free resveratrol in blood, therefore the bioavailability in the target tissues is very low and the concentrations used in *in vitro* studies are not found in these tissues. Thus, resveratrol is a very active molecule for maintaining health, but due to the low bioavailability not all the *in vitro* effects can be translated to *in vivo*. This opens a new potential approach, seeking derivatives of resveratrol that can be measured in the desired tissues

© 2011 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.vina@uv.es (J. Viña).

## Distribución y funciones del resveratrol en la naturaleza

### Estructura química

El resveratrol (3,5,4'-trihidroxiestilbeno) es un polifenol natural, con estructura de estilbeno. Su estructura química no fue caracterizada hasta 1940 por Takaoka, quien logró aislarlo de las raíces de *Veratrum grandiflorum*<sup>1</sup>. No obstante, hacía más de 2.000 años, que estaba presente en preparados medicinales, como el *darak-chasava* o el *manakka*<sup>2</sup>. Su estructura base consiste en la unión de 2 anillos fenólicos por un doble enlace estireno que forman el 3,5,4'-trihidroxiestilbeno (peso molecular: 228,25 g/mol). Este doble enlace es el responsable de las formas isoméricas *cis* y *trans* del resveratrol (fig. 1). El isómero *trans* es la forma más estable desde el punto de vista estérico<sup>3</sup>.

Se conocen multitud de análogos sintéticos o naturales del resveratrol, así como los isómeros, aductos, derivados y conjugados de estos<sup>4</sup>. Además, en la naturaleza es frecuente encontrar el resveratrol unido a azúcares simples, formando glucósidos.

### Biosíntesis

La síntesis del *trans*-resveratrol se inicia con la biotransformación de la fenilalanina y tiene lugar mediante la condensación de una molécula de cumaril-CoA con 3 de malonil-CoA. Esta reacción está catalizada por la resveratrol sintetasa, una enzima que pertenece a la familia de las estilbeno sintetetasas (STS) (fig. 2)<sup>5</sup>.

Las STS, entre las que se encuentra como hemos dicho la resveratrol sintetasa, son enzimas codificadas por una familia multigénica caracterizada por tener secuencias de nucleótidos con alta homología<sup>6</sup>. Existen 8 genes que codifican la formación de la STS en la vid (*pSV21*, *pSV25*, *pSV696*, *pSV368*, *Vst1*, *Vst2*, *Vst3*)<sup>5</sup>. Dichos genes se encuentran agrupados de acuerdo a su sensibilidad hacia señales externas, incluyendo estreses abióticos o señales bióticas originadas por células fúngicas<sup>7,8</sup>.

La síntesis de resveratrol disminuye regularmente con la maduración de las uvas, en relación con el declinar en la inducción de la expresión genética de la STS. Este hecho explica el aumento de la susceptibilidad de los frutos maduros a la infección por *B. cinerea*<sup>5</sup>.

### Derivados del resveratrol

La dimerización oxidativa de las unidades de resveratrol conduce a una serie de oligómeros denominados viniferinas<sup>9,10</sup>. La  $\epsilon$ -viniferina (un dehidrodímero de resveratrol) y la  $\alpha$ -viniferina (un dehidrotrímero de resveratrol cíclico) (fig. 3), han sido bien caracterizadas en el vino, aunque también se ha sugerido la presencia de la  $\beta$ -viniferina (un tetrámero cíclico de resveratrol) y de la  $\gamma$ -viniferina (un oligómero de muy alto peso molecular)<sup>10</sup>. Al parecer, la formación de las viniferinas es producto de la acción de unas enzimas peroxidasa asociadas a la oxidación del *trans*-resveratrol. La oxidación de los 4-hidroxiestilbenos, incluido el resveratrol, ha

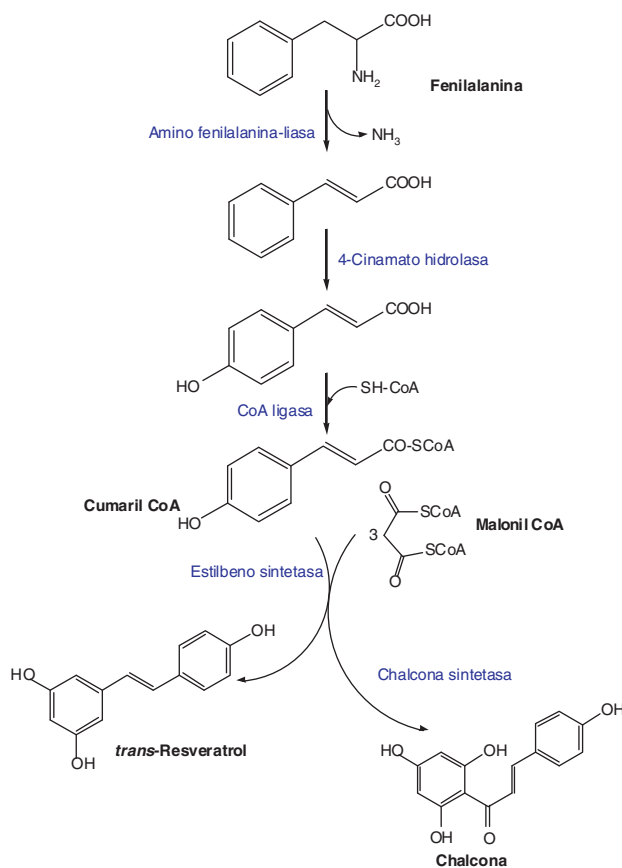


Figura 2. Esquema de la biosíntesis del resveratrol.

sido estudiada extensamente<sup>11,12</sup>. Los resultados más significativos muestran que la oxidación del resveratrol en la uva está controlada por 3 isoenzimas peroxidasa, denominadas A1, B3 y B5. Estas enzimas parecen estar ligadas tanto a las defensas constitutivas como a las susceptibles de inducción de la uva contra los hongos<sup>11</sup>.

### Fuentes en la naturaleza

El resveratrol es un potente antioxidante producido por más de 70 especies de plantas en respuesta a situaciones estresantes (radiación ultravioleta, infecciones fúngicas, etc.)<sup>13</sup>.

Está presente en varios frutos que forman parte de la dieta humana. Tales como los arándanos (*Vaccinium* spp.), la grosella (*Vaccinium* spp.), las moras (*Morus* spp.) y los cacahuetes (*Arachis hypogaea*)<sup>14,15</sup>. Otro alimento rico en resveratrol es el vino tinto, el cual es el que aporta un mayor contenido de este a nuestro tipo concreto de dieta (dieta mediterránea).

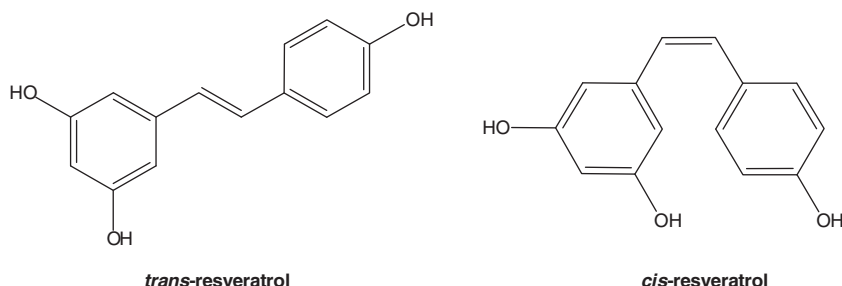


Figura 1. Estructura química del *trans*-resveratrol el *cis*-resveratrol.

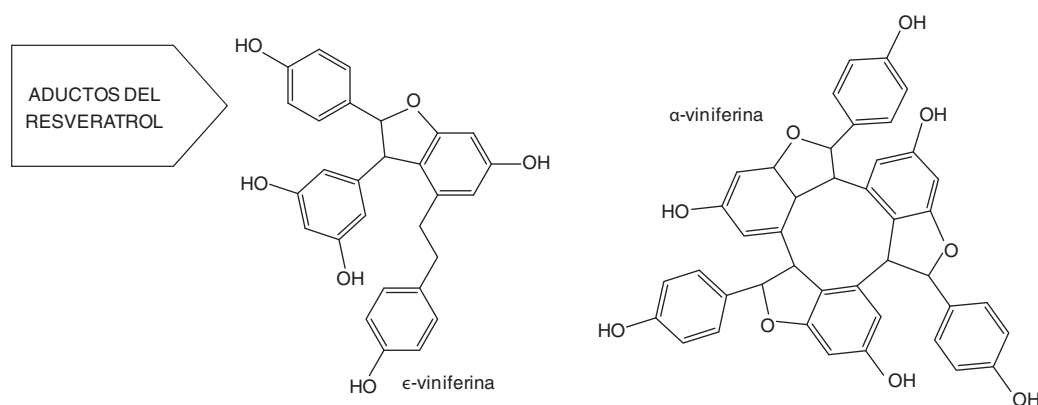


Figura 3. Aductos del resveratrol.

El contenido en resveratrol del vino procede de las uvas (*Vitaceae*), en concreto de su piel, semillas, peciolas y partes leñosas, que son las más ricas en este compuesto<sup>16</sup>. Por este motivo, el vino tinto es más rico en resveratrol que el vino blanco, ya que durante la obtención del tinto se maceran las partes de la uva en las que se encuentra el resveratrol, a diferencia de la obtención del blanco, en la que se desechan dichas partes<sup>17,18</sup>. Además, el alcohol que se forma durante la fermentación de la uva favorece su solubilidad y, por tanto, su extracción.

El isómero más abundante del resveratrol es el *trans*-resveratrol y, aunque también se ha identificado el *cis*-resveratrol en el vino, este no se ha encontrado en el extracto de uva<sup>19,20</sup>, por lo que es probable que la síntesis de *cis*-resveratrol tenga lugar durante el proceso de vinificación o mediante la acción de la luz ultravioleta. En cualquier caso, el contenido en forma *trans* es mayoritario. El *cis*-resveratrol se puede obtener a partir del *trans*-resveratrol mediante la fotorreacción que se produce cuando se le somete a luz UV<sup>16</sup>.

La concentración de resveratrol en las plantas depende de varios factores. Por ejemplo, en la vid, las 2 variables más importantes son el clima y la presión fúngica<sup>21-24</sup>.

Aunque con una menor importancia en nuestra cultura, una de las fuentes más ricas de resveratrol es la hierba *Polygonum cuspidatum*, los extractos de cuya raíz han desempeñado un papel muy importante en la medicina tradicional japonesa y china, siendo el principal principio activo del preparado *ko-jo-kon*, que se usa para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema cardiovascular<sup>25</sup>.

La presencia de resveratrol está documentada también en algunos árboles como el eucalipto<sup>21,26</sup> y el abeto<sup>27</sup>, así como en el árbol tropical de hoja caduca *Bauhinia racemosa*<sup>28</sup>.

También se ha identificado el resveratrol en algunas plantas con flor, concretamente en 2 tipos de liliáceas: *Veratrum grandiflorum* y *Veratrum formosanum*, que son capaces de sintetizar este compuesto. La *Veratrum grandiflorum* presenta un alto contenido de resveratrol en las hojas, cuando la planta es dañada por causa de algún tratamiento químico<sup>29</sup>. Sin embargo, en la *Veratrum formosanum* son las raíces y los rizomas los que son ricos en resveratrol y, de hecho, tradicionalmente en Oriente se ha utilizado una preparación en crudo de esta planta para tratar la hipertensión<sup>30</sup>.

Además, se ha encontrado resveratrol en un tipo de legumbre no comestible, la *Pterolobium hexapetalum*<sup>31</sup>.

Así pues, el resveratrol se encuentra en una gran cantidad de plantas, de las cuales puede ser extraído.

#### Funciones: el resveratrol como fitoalexina

El resveratrol se acumula en respuesta a una infección por hongo, radiación UV, sustancias químicas y, en general, factores que

causan estrés en la planta<sup>5,9,32</sup>. Por ejemplo, existe una correlación entre la producción de resveratrol en uvas y la resistencia al hongo gris<sup>33</sup> y también al hongo negro causado por *Rhizopus stolonifer* en distintas variedades de uva<sup>14</sup>.

El resveratrol pertenece al llamado grupo de las fitoalexinas. Estas sustancias químicas se caracterizan por tener bajo peso molecular y ser capaces de inhibir el progreso de ciertas infecciones. La acumulación de estas sustancias en las plantas se produce como consecuencia de un mecanismo de resistencia a los parásitos y otras condiciones adversas<sup>17,34-36</sup>.

La primera vez que se estudió su actividad biológica<sup>9</sup>, se estableció que el ED<sub>50</sub> (dosis efectiva 50) del resveratrol sobre los conidios latentes de la *B. cinerea* o sobre esporas de *C. coccumerinum* era de más de 200 µg/ml. Se concluyó, por tanto, que el resveratrol debido a su baja capacidad antifúngica, debía ser considerado como un precursor de compuestos con mayor fungitoxicidad (viniferinas y pterostilbenos), más que como una fitoalexina. Sin embargo, estudios posteriores en los que se aseguraba la solubilidad del resveratrol añadiendo una mínima cantidad de etanol (de menos del 4%) establecieron que este ya tenía un efecto real en la inhibición de la germinación de cultivos líquidos de *B. cinerea* cuando se usaban concentraciones menores<sup>5</sup>.

No obstante, el pterostilbeno, derivado dimetilado del resveratrol, es 5 veces más activo que este. Inhibe completamente la germinación de los conidios a concentraciones de entre 52 y 60 µg/ml<sup>10,32</sup>. Estas variaciones en las actividades antifúngicas de los 2 compuestos indican que *in vivo* la metilación de los grupos hidroxifenilos puede conducir a incrementar la actividad biocida de los fenoles.

El modo de acción de los hidroxiestilbenos en las células fúngicas ha sido muy estudiado. El grupo de Pezet ha sugerido que actúan como agentes desacoplantes de la cadena de transporte electrónico y de la fosforilación<sup>37</sup>. A nivel subcelular, se ha visto que el resveratrol es capaz de inactivar las ATPasas de algunos hongos y de inducir la disociación de las chaperonas y las co-chaperonas, 2 proteínas frecuentemente asociadas con el citoesqueleto<sup>33</sup>.

A nivel ultraestructural, Pezet y Pont informaron que el pterostilbeno añadido en concentraciones de 128 µg/ml en conidios latentes de *B. cinerea*, induce fuertes modificaciones en la membrana endocelular, específicamente causa la rápida destrucción del retículo endoplasmático, y de las membranas nucleares y mitocondriales. Todos estos fenómenos aparecen de un modo sincronizado, consiguiendo un completo cese de la respiración entre 5 y 10 min después de la adición de pterostilbeno. Tras 30 min, el citoplasma se coagula en numerosas vacuolas y la destrucción de los conidios finaliza (tras 3 h) con la disrupción de la membrana plasmática<sup>37</sup>.

La biosíntesis del pterostilbeno, el derivado dimetilado del resveratrol con mayor actividad antifúngica, es desconocida. De hecho,

actualmente no existe evidencia científica de que el pterostilbino derive directamente del resveratrol<sup>5</sup>.

## Metabolismo y biodisponibilidad

### Metabolismo

Estudios en humanos y animales revelan que el resveratrol es principalmente metabolizado a glucurónido y sulfatos conjugados, los cuales podrían retener alguna actividad biológica. Algunas cualidades fisicoquímicas del resveratrol están involucradas en su actividad y captación.

### Solubilidad

La estructura química del resveratrol hace que tenga poca solubilidad en agua (<0,05 mg/ml), lo cual puede afectar a la absorción. Para incrementar dicha solubilidad se puede utilizar el etanol (50 mg/ml) o solventes orgánicos como el DMSO (16 mg/ml), aunque esto no es aplicable a su uso en humanos. Otra forma de mejorar la solubilidad del resveratrol en agua es utilizando vectores para formar un complejo con el resveratrol, como puede ser el uso de ciclodextrinas. Cabe destacar su capacidad para formar una amplia gama de complejos orgánicos moleculares<sup>38</sup>. La esterificación de grupos hidroxilo con moléculas alifáticas puede también ser empleada como herramienta para incrementar su absorción intestinal y permeabilidad celular<sup>38</sup> como, por ejemplo, la acetilación del resveratrol, lo cual podría aumentar su absorción<sup>38</sup> e incrementar su captación celular sin pérdida de actividad<sup>39,40</sup>.

### Cis-isomerización

En los alimentos naturales, plantas o el vino coexisten los isómeros *cis*- y *trans*-, sin embargo, la forma natural mayoritaria y más estable parece ser el isómero *trans*-. La *cis*-isomerización puede ocurrir cuando la isoforma *trans*- es expuesta a la luz solar<sup>41</sup> o artificial o radiación ultravioleta<sup>42</sup> a 254 nm de longitud de onda<sup>43</sup> o 366 nm<sup>44</sup>. Los metabolitos *cis*- han sido identificados en muestras humanas de orina, principalmente como *cis*-resveratrol-4'-sulfato, *cis*-resveratrol-3-O-glucurónido y *cis*-resveratrol-4'-O-glucurónido<sup>45,46</sup>. La mayoría de las investigaciones han sido con el isómero *trans*, lo cual es debido, en parte, a la inestabilidad del isómero *cis*-<sup>41</sup>. Sin embargo, los datos indican que ambos isómeros pueden tener efectos biológicos distintos<sup>47-49</sup>.

### Reacciones redox

Como otros muchos polifenoles, el resveratrol puede sufrir un proceso de autooxidación, lo cual conlleva a la producción de O<sub>2</sub><sup>-</sup> H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y una mezcla compleja de semiquinonas y quinonas que pueden llegar a ser citotóxicas<sup>50,51</sup>. Estos hechos se han visto particularmente en medios de cultivo y pueden indicar un fallo de la interpretación de los resultados *in vitro*. La molécula de resveratrol oxidado puede generar complejos con el cobre capaces de fragmentar el ADN<sup>52</sup>.

### Papel de los transportadores en la absorción

Gracias a la propiedad de emitir fluorescencia que presenta el resveratrol, es posible estudiar la capacidad que tiene de alcanzar las células y penetrar dentro de ellas. Para ello, se han utilizado técnicas como la microscopía por fluorescencia, citometría de flujo y espectrofluorimetría, entre otras, las cuales ayudan a estudiar su distribución.

A nivel intestinal, el resveratrol se absorbe, o bien por difusión pasiva o formando complejos con transportadores de membranas, como las integrinas. Una vez en la sangre, el resveratrol se encuentra básicamente en 3 formas distintas: como glucurónido, sulfatado y libre. La forma libre puede ser transportada unida a la albúmina y a lipoproteínas como la LDL (lipoproteínas de baja densidad). Estos

complejos, a su vez, pueden ser disociados en membranas celulares que dispongan de receptores para la albúmina y LDL, dejando libre el resveratrol y permitiendo que este penetre en las células. La afinidad y la unión del resveratrol con la albúmina sugieren que podría ser un reservorio polifenólico natural, alcanzando un importante papel en su distribución y biodisponibilidad<sup>53</sup>.

Debido a sus características químicas el resveratrol es capaz de interactuar con ácidos grasos. Estudios recientes *in vitro*, indican que más del 90% del *trans*-resveratrol libre se une a las lipoproteínas plasmáticas humanas. Esta unión también se produce de forma *in vivo*, como demuestra la presencia de compuestos polifenólicos dietéticos detectados en LDL aisladas en muestras sanguíneas humanas de voluntarios sanos<sup>45,54</sup>.

Los ácidos grasos permiten un entorno lipofílico favorable para la unión del resveratrol<sup>55</sup>. Normalmente, son utilizados como vectores por su alta afinidad por el hígado y por su eficiente captación celular, resultante de interacciones específicas con transportadores transmembrana.

### Interacciones del resveratrol con receptores celulares

La absorción del resveratrol en células de hepatoma y hepatocitos implica principalmente a la difusión pasiva, aunque también podría estar mediada por la unión a receptores. Los receptores transmembrana no pueden explicar los efectos pleiotrópicos del resveratrol como parte de la absorción de los polifenoles por un proceso pasivo. Otros objetivos intracelulares podrían contribuir a su transporte intracelular como el receptor aril-hidrocarbonado (AhR)<sup>56</sup>.

El resveratrol es capaz de unirse a receptores de estradiol alfa y beta (ER-alfa y ER-beta) con afinidades parecidas, pero esta interacción es 7.000 veces menos potente que la correspondiente al estradiol<sup>57</sup>. Los estudios moleculares han demostrado que la dinámica de unión del resveratrol a ER-alfa es estereoselectiva, con un enlace más débil de la forma *cis*- en comparación con el isómero *trans*-<sup>58</sup>.

### Metabolitos del resveratrol

Una vez se encuentran en el torrente sanguíneo, los metabolitos pueden ser sometidos a la fase II del metabolismo con las conversiones que se producen en el hígado, donde el transporte entero-hepático en la bilis puede resultar en algunos ciclos de vuelta al intestino delgado<sup>59</sup>. Además, el resveratrol es capaz de inducir su propio metabolismo, aumentando la actividad de las enzimas hepáticas detoxificantes de la fase II<sup>60</sup>.

Posee un alto metabolismo que conduce a la producción de sulfatos, glucurónidos (fig. 4) y hasta 5 metabolitos distintos presentes en la orina: monosulfato de resveratrol, 2 formas isoméricas de monoglucurónido de resveratrol, dihidroresveratrol monosulfato y dihidroresveratrol monoglucurónido. Sin embargo, la naturaleza y la cantidad de metabolitos pueden diferir entre sujetos debido a la variabilidad interindividual<sup>61-63</sup>.

Un aspecto a tener en cuenta es que, en el hígado y tejido duodenal otros flavonoides dietéticos, como la quercetina, podrían inhibir la sulfatación y glucuronidación del resveratrol, incrementando así su biodisponibilidad<sup>64</sup>.

### Biodisponibilidad

Uno de los puntos clave de la efectividad del resveratrol es su biodisponibilidad. Si bien los estudios *in vitro* demuestran una alta eficacia del resveratrol en las células, hoy sabemos que su distribución en los tejidos es muy baja y, por tanto, podría no tener las acciones deseadas descritas en los estudios *in vitro*.

A pesar de su baja biodisponibilidad, el resveratrol posee eficacia *in vivo*, lo cual podría ser explicada por la conversión de los sulfatos y glucurónidos de nuevo a resveratrol en órganos diana

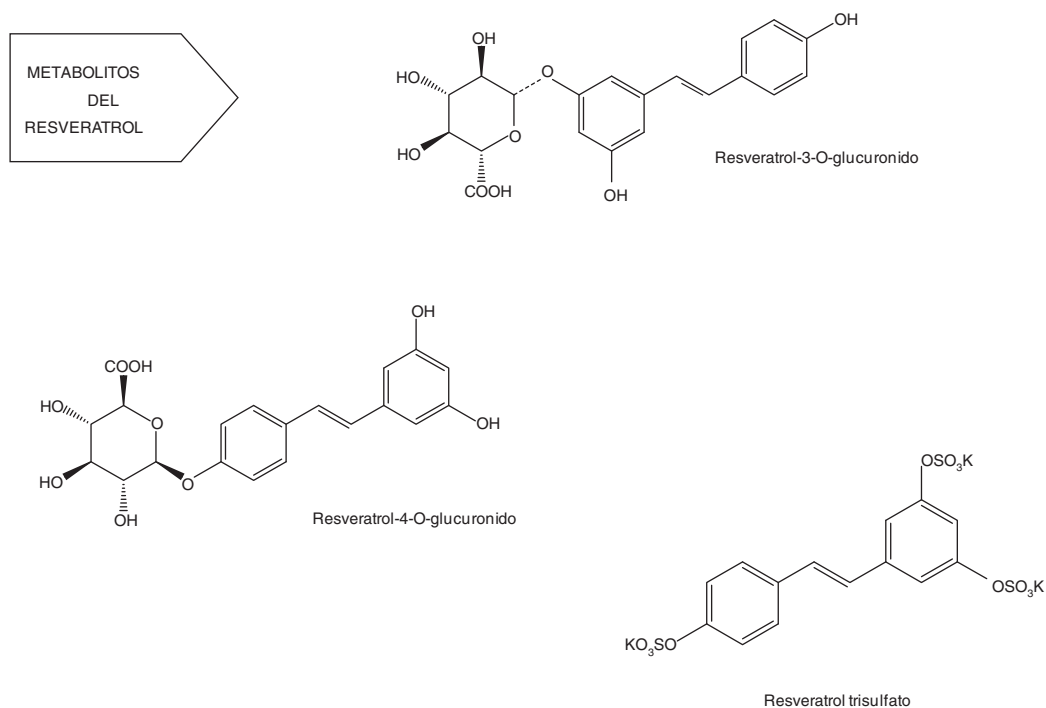


Figura 4. Metabolitos del resveratrol.

como el hígado<sup>64,65</sup>, o bien por la recirculación enterohepática de los metabolitos del resveratrol, seguido por la desconjugación de la microflora intestinal y la reabsorción<sup>66</sup> y, por último, por las actividades de sus metabolitos. Es necesario tener en cuenta, que la glucuronidación de la forma *cis* es más rápida (5-10 veces) que la de la forma *trans*, lo cual llevaría a una menor biodisponibilidad de la forma *cis*<sup>64</sup>.

La absorción del resveratrol es altamente variable, en función de la forma en la que se consume y de los alimentos ingeridos. No obstante, en la bibliografía podemos encontrar distintos resultados al respecto<sup>67</sup>.

También hay que tener en cuenta que la presencia de grupos hidroxilo permite a los polifenoles asociarse con proteínas e hidratos de carbono, reduciendo la disponibilidad de estos macronutrientes. La solubilidad de estos compuestos va a determinar sus efectos fisiológicos. Por ello, los complejos formados entre estos macronutrientes y polifenoles que mantengan la solubilidad tendrán la capacidad de ser absorbidos en el intestino delgado, mientras que los complejos insolubles serán simplemente eliminados con las heces<sup>68</sup>.

#### Absorción de resveratrol en humanos

Dos de los primeros estudios en humanos de la absorción y la biodisponibilidad del resveratrol emplearon dosis orales únicas de 25 mg<sup>61,69</sup>, las cuales corresponden a un consumo moderado de vino tinto. A pesar de la utilización de metodología de alta sensibilidad y de un análisis molecular específico, fue difícil detectar el resveratrol no metabolizado en el plasma circulante. Los cálculos aproximados muestran concentraciones máximas de < 10 ng/ml, 0,5-2 h después de la dosis oral. Las estimaciones de las concentraciones plasmáticas de resveratrol más los metabolitos totales fueron considerablemente más altas, alrededor de 400-500 ng/ml ( $\approx 2$  mM)<sup>61,69</sup>, lo cual indica una biodisponibilidad oral muy baja para el resveratrol libre.

Atendiendo a la excreción urinaria de los metabolitos totales después de una dosis radiomarcada, la absorción oral de resveratrol pareció ser, al menos, de un 75%. Lo cual también se deduce de una

comparación de los datos tras las dosis orales o intravenosas<sup>61</sup>. Esta absorción es inusualmente alta para un polifenol dietético, particularmente cuando se considera la pobre solubilidad acuosa de este compuesto.

Así pues, la absorción del resveratrol es bastante eficaz, sin embargo la biodisponibilidad por los tejidos es muy baja.

#### Biodisponibilidad en humanos de *trans*-resveratrol presente en el vino

Un estudio muy interesante para comprobar la biodisponibilidad en humanos de *trans*-resveratrol libre presente en el vino tinto, fue realizado por Vitaglione et al.<sup>67</sup>. Para testar dicha biodisponibilidad reunieron 3 grupos experimentales. El primer grupo consumió 300 ml de vino tinto con una concentración de resveratrol de 0,82 mg/ml y con una comida compuesta por ternera, huevo, pan, aceite de maíz y patatas fritas. El segundo grupo consumió 600 ml de vino tinto en ayunas (antes del desayuno) con una concentración de 3,2 mg/ml de *trans*-resveratrol; por último, el tercer grupo consumió 2 comidas con diferente contenido lipídico y 600 ml de vino tinto, que contenía 480  $\mu$ g de *trans*-resveratrol. Los resultados mostraron una diferencia entre individuos respecto a la detección de metabolitos muy importante. Los autores concluyeron que el tipo comida no afectaba a la biodisponibilidad y que existía mucha variabilidad entre individuos y, finalmente, atribuyeron el efecto beneficioso del vino tinto a los polifenoles presentes en él. Sin embargo, estos resultados no cuadran con los obtenidos en otros experimentos en los cuales una comida rica en grasa disminuyó su absorción<sup>70</sup>. Por tanto, concluimos que los métodos de procesamiento de las muestras y el tipo de análisis, son claves para la detección del resveratrol tanto libre como conjugado<sup>67</sup>.

#### Estrategias para incrementar la biodisponibilidad de resveratrol en humanos

Se han realizado varias aproximaciones para aumentar la biodisponibilidad del resveratrol en humanos. El incremento de la dosis, un enfoque lógico común, ha sido examinado en 2 estudios que

emplearon una dosis total de 25 a 5.000 mg<sup>63,71</sup>, cubriendo así el amplio rango utilizado en estudios de quimiopreención. La absorción en estos casos llegó a un máximo de entre 0,3 y 2,4  $\mu\text{M}$ , lo cual no alcanza las propiedades anticancerígenas, las cuales se encuentran a concentraciones mayores de 5  $\mu\text{M}$ . Además, estos estudios muestran que la biodisponibilidad del resveratrol aumenta durante el tratamiento y no encuentran saturación del metabolismo a las concentraciones más elevadas (500 ng/ml)<sup>63</sup>. Sin embargo, en otros estudios realizados en ratas con tratamientos de 15-20 semanas de administración, comprueban que existe una saturación del metabolismo, lo que conlleva a un aumento de resveratrol en plasma y, por lo tanto, en tejidos<sup>72-74</sup>.

Un estudio farmacocinético de dosis repetidas durante 2 días, concluye que la tolerancia es buena, que las concentraciones en plasma no son más altas sino que incluso bajan y, que la administración por la mañana tiene mayor biodisponibilidad<sup>75</sup>.

### Efectos biológicos

El campo de estudio de las propiedades beneficiosas de los compuestos fenólicos presentes en la uva, ha comenzado a ampliarse más allá de la conocida como «paradoja francesa», de forma que se han desarrollado estudios acerca de la capacidad que presentan los polifenoles de la uva en la protección frente a distintos tipos de enfermedades<sup>76,77</sup>. Dentro de la uva y sobre todo en el vino tinto se encuentra el resveratrol, que ha sido la molécula presente en el vino más estudiada. En este apartado comentaremos algunas de las propiedades beneficiosas que se atribuyen al resveratrol. En la bibliografía podemos encontrar más de 200 referencias sobre sus propiedades, nosotros comentaremos algunas de ellas, en función de si el tipo de estudio ha sido *in vivo* o *in vitro* (tabla 1).

La actividad del resveratrol se debe a las distintas propiedades biológicas que posee, tales como: su capacidad de unirse a diferentes receptores como el de estrógenos considerándose como un fitoestrógeno, su capacidad de unirse a otras moléculas o aniones como el cobre, su capacidad antioxidante, etc.

#### El resveratrol como fitoestrógeno

La estructura química del resveratrol presenta bastantes similitudes con estrógenos sintéticos como el dietilestilbestrol y con el 17- $\beta$ -estradiol (fig. 5), razón por la cual se han llevado a cabo varios estudios con la finalidad de probar su capacidad para actuar como un fitoestrógeno<sup>78-81</sup>.

Los estrógenos, y también los fitoestrógenos, actúan mediante los receptores de estrógenos. La unión del estrógeno con estos receptores activa la transcripción de los genes que regula, por lo tanto podrían activar genes beneficiosos para la longevidad como los genes antioxidantes<sup>82,83</sup>. Se ha determinado que el resveratrol se puede unir a los receptores de estrógenos y, por lo tanto, activar la transcripción de tales genes a concentraciones comparables a aquellas que se requieren para sus otros efectos biológicos. Al

**Tabla 1**  
Acciones biológicas del resveratrol

Algunas acciones biológicas del resveratrol	Ref.
<i>Resveratrol como agonista o antagonista de receptores estrogénicos</i>	78-81
<i>Estudios in vitro</i>	
Acciones contra el cáncer en la iniciación, promoción y progresión de las células tumorales	84
Antiagregante plaquetario	86
Regula la lipólisis aumentando la movilización de grasas en adipocitos	87
Tiene efectos antialérgicos	88
Antioxidante mitocondrial	89
En células madre promueve la osteogénesis y previene la adipogénesis	92
<i>Estudios in vivo</i>	
Agente quimioprotector	85, 93 y 94
En diabetes favorece el metabolismo energético y disminuye el catabolismo proteico	96
Antiagregante plaquetario	97
Aumenta la vida media en levaduras, moscas y peces mediado por el incremento de Sirt	98
Efectos miméticos de la restricción calórica	100
Efectos favorables sobre la agilidad (neuroprotector, antiinflamatorio)	101, 102

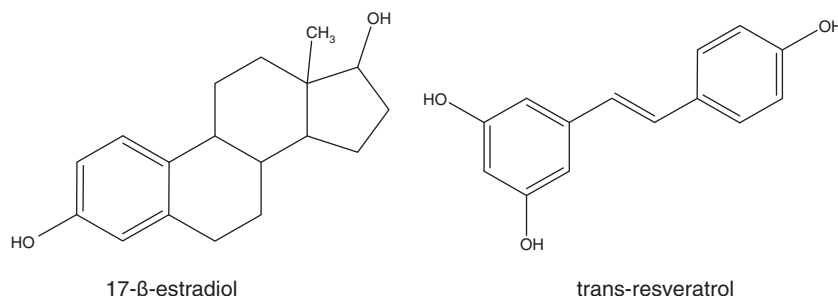
respecto, Gehm et al. demostraron en 1997 cómo el resveratrol se comportaba de forma análoga al estradiol<sup>81</sup>. Para ello, comprobaron paralelamente los efectos de estas 2 moléculas en células tumorales de glándula mamaria humana (MCF-7), ricas en receptores estrogénicos. Primero estudiaron su unión al receptor y comprobaron que la máxima eficacia de unión se encontraba a concentraciones de 10  $\mu\text{M}$ . Después comprobaron que existía una activación de los elementos de respuesta a estrógenos (ERE), los cuales se encargan de la activación de los genes sensibles a estrógenos. Además, para confirmar que el resveratrol inicia la activación de los ERE, utilizaron antagonistas estrogénicos los cual inhibió el efecto.

Gehm et al. informaron que en células MCF-7, el resveratrol funciona como un superagonista<sup>81</sup>, es decir, que produce una mayor respuesta en la transcripción que el mismo estradiol. Sin embargo, estos mismos autores indicaron que este efecto no se daba en otros tipos celulares, en los que sí se observaba una activación transcripcional, pero menor que la producida por los estrógenos.

Por otra parte, también se ha visto que el resveratrol, además de ser un agonista de los receptores de estrógeno, como modulador de los receptores de estrógenos que es, antagoniza el efecto promotor del crecimiento en células MCF-7 que produce el 17- $\beta$ -estradiol, de un modo dependiente de la dosis, tanto a nivel del crecimiento celular, como a nivel molecular, con la activación los de genes correspondientes<sup>80</sup>.

#### Estudios in vitro

Cabe destacar, que entre los numerosos estudios *in vitro* que encontramos en la bibliografía, las concentraciones empleadas



**Figura 5.** Comparación de las estructuras químicas del *trans*-resveratrol con el 17- $\beta$ -estradiol.

pueden tener efectos adversos, sobre todo cuando se trata de activar receptores estrogénicos, y que dichas concentraciones son demasiado altas para obtenerlas con el consumo de alimentos como el vino tinto<sup>67</sup>.

Sin embargo, estos estudios concluyen que respecto a la proliferación celular, el resveratrol produce su inhibición a concentraciones de 10-30  $\mu\text{M}$ , concretamente se bloquea el efecto en la fase G/S2 del ciclo celular, sugiriendo una inhibición en las actividades enzimáticas implicadas de la duplicación del ADN. Estos mismos efectos han sido observados en una línea celular de cáncer de próstata a una concentración de 25  $\mu\text{M}$  y no de 0,25  $\mu\text{M}$ . El efecto antitumoral del resveratrol es bien conocido, de hecho existen numerosos estudios sobre el tema. Se ha visto que este efecto sobre el cáncer tiene efectos en la iniciación, promoción y progresión de las células tumorales<sup>84</sup>. Así, se ha visto como el resveratrol a 15  $\mu\text{M}$  es capaz de inhibir la ciclooxigenasa 1 (COX-1), un enzima muy activo durante la progresión tumoral. Además, el resveratrol a 11  $\mu\text{M}$  induce marcadores fenotípicos no proliferativos, como la reducción de la actividad del *nitroblue tetrazolium*. En la iniciación de células tumorales, actúa inhibiendo la formación de radicales libres a 27  $\mu\text{M}$  en células HL-60 de leucemia y en células de hepatoma (Hepa LcLc7) inhibe la actividad de la reductasa hepática, enzima que produce toxicidad hepática, a concentraciones de 21  $\mu\text{M}$ . Además, a 18  $\mu\text{M}$ , se inhibía la incorporación de timidina, lo cual indica el fin de la diferenciación y, por lo tanto, la transformación a un fenotipo no proliferativo<sup>85</sup>. Por lo tanto, el resveratrol administrado *in vitro* tiene efectos antitumorales.

La agregación plaquetaria es inhibida por el resveratrol tanto *in vitro* como *in vivo*. Hay estudios que sugieren que el efecto está producido por la unión a los canales de calcio, lo cual produce una inhibición de la trombina a concentraciones de resveratrol de 0,1; 1 y 10  $\mu\text{M}$  con inhibiciones del 20, 30 y 50% respectivamente<sup>86</sup>. Esto se puede traducir en efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, por interferir en cierta manera en la formación de trombos.

Otros efectos cardiovasculares atribuidos al resveratrol son los observados en la regulación del acúmulo de triglicéridos y la regulación de la lipólisis en adipocitos murinos. Cuando se incubaba las células con resveratrol, se observa una disminución de triglicéridos por un aumento de la lipólisis, aumentando la actividad de la triglicérido lipasa. Dichos estudios, realizados en células de adipocitos humanos (3T3-L1 y SGBS), muestran cómo el resveratrol regula la lipólisis, pudiendo producir una disminución en la acumulación de grasa. Ello es debido, en parte, a un aumento en la movilización de lípidos, por aumento en la expresión de triglicérido lipasa de los adipocitos<sup>87</sup>. Los autores sugieren un posible tratamiento de la obesidad, empleando concentraciones de 100  $\mu\text{M}$ .

En cultivos de RBL-2H3, un modelo celular de leucocitos, se ha visto que, a concentraciones de 15  $\mu\text{M}$ , el resveratrol tiene un efecto antialérgico por disminución de la actividad  $\beta$ -hexosaminidasa<sup>88</sup>.

Su actividad antioxidante ha sido determinada en mitocondrias cerebrales aisladas, las cuales, al ser incubadas con estradiol, muestran una inhibición de la respiración mitocondrial. Además, inhibe la actividad del complejo III por competición con el coenzima Q; este hecho es interesante ya que determina su actividad antioxidante en la mitocondria, lo cual no solo se produce por su actividad en la captación de electrones desapareados, sino además, por actuar sobre un complejo que produce radicales libres<sup>89</sup>.

En células MCF-7, el resveratrol tiene un efecto agonista y antagonista de receptores estrogénicos, controlando el crecimiento celular, dependiendo de su concentración. Cuando se utilizan concentraciones de 5  $\mu\text{M}$  se produce un efecto inhibitorio<sup>87</sup>. Otros artículos también muestran efectos anticancerígenos del resveratrol, por inhibición *in vitro* en MCF-7<sup>90</sup> y por inhibición de un modelo de ratón de cáncer de piel<sup>91</sup>.

En células madre mesenquimales humanas, el resveratrol promueve una osteogénesis espontánea activando genes relacionados con estos, como la osteocalcina y RUNX2, y previene la adipogénesis suprimiendo la expresión de genes como PPAR $\gamma$ 2 y la leptina<sup>92</sup>, lo cual sugiere efectos beneficiosos sobre la regeneración ósea.

#### Estudios *in vivo*

Numerosos estudios han demostrado que el resveratrol tiene efectos protectores sobre diversos procesos biológicos, muchos de los cuales apoyan la idea de que este producto natural dietético pueda ser un agente quimioprotector muy útil<sup>93,94</sup>. Así se ha determinado su efecto protector, en un modelo de cáncer de piel impidiendo la iniciación del mismo, con una concentración comprendida entre 1 y 25  $\mu\text{moles}$  de resveratrol disuelto en acetona y administrado durante 2 veces a la semana<sup>85</sup>.

Con respecto a su actividad estrogénica, los estudios muestran que no posee efecto alguno sobre el crecimiento y diferenciación en el útero de ratas en crecimiento. Así mismo, no se detectan efectos en el hueso, en los niveles de colesterol plasmático, ni en el peso del animal. Estos estudios, concluyen que no actúa como agonista en ratas a dosis de 1 a 100  $\mu\text{g/día}$ , incluso a grandes dosis (1.000  $\mu\text{g/día}$ ) el efecto no solo es insignificante, sino que podría actuar como antagonista estrogénico<sup>95</sup>.

Diversos autores han encontrado efectos favorables de esta molécula sobre enfermedades como la diabetes, donde el resveratrol produce una mejora del estado de ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina, favoreciendo el metabolismo energético y reduciendo la destrucción proteica<sup>96</sup>.

Los efectos comentados anteriormente sobre la agregación plaquetaria en los estudios *in vitro*, también se han visto en estudios *in vivo* administrando 4 mg/kg/día de resveratrol<sup>97</sup>.

El resveratrol produce un aumento de la vida media en levaduras, moscas y peces, pero no está del todo claro que lo haga en ratones<sup>98</sup>. Este incremento en la vida media de estos animales, podría estar mediado por el aumento que ejerce en la actividad de un enzima que está directamente relacionado, con la restricción calórica y la longevidad. Esta enzima, llamada sirtuina (*sirt* o *sir*) viene de la traducción de «*silent information regulator*»<sup>99</sup>. Las sirtuinas corresponden a una familia de enzimas con actividad desacetilasa. El mecanismo de estas enzimas, consiste en la capacidad que tienen de modificar covalentemente mediante desacetilación las histonas que envuelven al ADN. La actividad de esta enzima impide la transcripción de determinados genes y, además, podría activar o inhibir enzimas mediante desacetilaciones.

Recientemente, se ha publicado un estudio sobre la administración de 150 mg/día de resveratrol en individuos obesos durante 30 días. Los estudios concluyen que esta molécula produce un efecto mimético de la restricción calórica. Las determinaciones en músculo mostraron un incremento en los niveles de sirtuinas, concretamente de sirt1 (sirtuina1). Además, encontraron un aumento de lípidos en los miocitos, así como, disminución de lípidos intrahepáticos, de glucosa y de triglicéridos en sangre. Estos resultados, junto con una disminución del metabolismo durante el sueño y el reposo, fueron atribuidos a los efectos miméticos de la restricción calórica, causados por el consumo de resveratrol<sup>100</sup>.

#### Efectos del resveratrol en procesos asociados al envejecimiento

Estudios recientes hablan del papel protector del resveratrol en la vulnerabilidad asociada a la fragilidad. Parece ser que actúa como neuroprotector debido, en parte, a su actividad antiinflamatoria, por su capacidad de disminuir los niveles de factor de necrosis tumoral, ciclooxigena 2, óxido nítrico inducible e interleucinas<sup>101</sup>.

Dicha actividad neuroprotectora podría estar mediada también por el aumento de la actividad de la sirt1, ya que, tal y como se

comento anteriormente, el resveratrol activa sirt1 y esta enzima, a su vez, se piensa que es capaz aumentar factores neurotróficos como el BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro). Concretamente, en ratones con un fenotipo de envejecimiento acelerado (SAMP8), se produce un aumento de Sir y BDNF cuando los ratones son alimentados en restricción calórica<sup>102</sup>.

## Conclusiones

Según la bibliografía revisada, podríamos tratar al resveratrol como un componente básico del «elixir de la vida». Sin embargo, la biodisponibilidad parece limitar sus efectos. Con respecto a la longevidad, tiene 2 aspectos a su favor, por un lado es antioxidante y por otro incrementa la actividad sirt1 una enzima relacionada directamente con la restricción calórica y la longevidad. A su vez, tiene efectos favorables sobre el sistema cardiovascular, como el de la regulación del acúmulo de triglicéridos y la lipólisis, agregación plaquetaria, etc. Es anticancerígeno, antiinflamatorio, antialérgico, neuroprotector, promueve la osteogénesis, tiene beneficios sobre la fragilidad, etc. Es decir, los estudios describen numerosos efectos beneficiosos.

No obstante, la mayoría de estos estudios biológicos se han realizado *in vitro*. Cuando se intentan trasladar sus resultados a modelos animales, es difícil demostrar tales efectos. Ello se debe, a que la biodisponibilidad no está del todo clara en animales de experimentación, ya que las concentraciones eficaces son muy altas, del orden de micromolar. Si bien es cierto que la absorción es muy buena, con el paso hepático se producen numerosos metabolitos conjugados y el resveratrol libre que queda mayoritariamente se une a proteínas plasmáticas para su transporte. Los conjugados pueden ser, o eliminados, o en determinadas células desprender el resveratrol. Por lo tanto, aunque la absorción sea muy eficaz la efectividad del resveratrol se ve muy disminuida por su baja biodisponibilidad.

La evidencia de la eficacia del resveratrol en humanos ha sido aún más difícil de alcanzar y, de hecho, no hay estudios convincentes por el momento. Las discrepancias que se producen entre experimentos *in vitro/in vivo* se deben a la baja biodisponibilidad del resveratrol *in vivo*, en particular tras su administración oral<sup>103,104</sup>. Aclarar los aspectos de la estabilidad y farmacocinética de los metabolitos del resveratrol sería fundamental para entender y aplicar las propiedades terapéuticas del resveratrol.

El estudio de la captación de resveratrol, el destino celular, el metabolismo, la estabilidad de la molécula original y la de sus metabolitos necesitan una mayor investigación para comprender mejor su actividad biológica y serían cruciales para mejorar la eficiencia de sus propiedades<sup>53</sup>.

## Bibliografía

1. Takaoka MJ. Of the phenolic substances of white hellebore (*Veratrum grandiflorum* Loes.fil.). J Fac Sci Hokkaido Imp Univ. 1940;3:1-16.
2. Paul BM, Deopujari I, Charpentier C. Occurrence of resveratrol and pterostilbene in age-old darakhasava, an ayurvedic medicine from India. J Ethnopharmacol. 1999;68:71-6.
3. Trela BC, Waterhouse AL. Resveratrol: isomeric molar absorptivities and stability. J Agricultural Food Chem. 1996;44:1253-7.
4. Aggarwal BB, Takada Y, Oommen OV. From chemoprevention to chemotherapy: common targets and common goals. Expert Opin Investig Drugs. 2004;13:1327-38.
5. Jeandet P, Douillet-Breuil AC, Bessis R, Debord S, Sbaghi M, Adrian M. Phytoalexins from the *Vitaceae*: biosynthesis, phytoalexin gene expression in transgenic plants, antifungal activity, and metabolism. J Agric Food Chem. 2002;50:2731-41.
6. Wiese W, Vormann B, Krause E, Kindl H. Structural organization and differential expression of three stilbene synthase genes located on a 13 kb grapevine DNA fragment. Plant Mol Biol. 1994;26:667-77.
7. Preisig-Muller R, Schwekendiek A, Brehm I, Reif HJ, Kindl H. Characterization of a pine multigene family containing elicitor-responsive stilbene synthase genes. Plant Mol Biol. 1999;39:221-9.
8. Brehm I, Preisig-Muller R, Kindl H. Grapevine protoplasts as a transient expression system for comparison of stilbene synthase genes containing cGMP-responsive promoter elements. Z Naturforsch C. 1999;54:220-9.
9. Langcake P, Pryce RJ. A new class of phytoalexins from grapevines. Experientia. 1977;33:151-2.
10. Langcake P, Pryce RJ. The production of resveratrol by *Vitis vinifera* and other members of the *Vitaceae* as a response to infection or injury. Physiol Plant Pathol. 1976;9:77.
11. Calderón AA, Pedreno MA, Ros-Barceló A, Muñoz R. Zymographic screening of plant peroxidase isoenzymes oxidizing 4-hydroxystilbenes. Electrophoresis. 1990;11:507-8.
12. Morales M, Alcántara J, Ros Barceló A. Oxidation of *trans*-resveratrol by a hypodermal peroxidase isoenzyme from Gamay rouge Grape (*Vitis vinifera*) Berries. Am J Enol Vitic. 1997;48:33-8.
13. Maier-Salamon A, Bohmdorfer M, Thalhammer T, Szekeres T, Jaeger W. Hepatic glucuronidation of resveratrol: interspecies comparison of enzyme kinetic profiles in human, mouse, rat, and dog. Drug Metab Pharmacokin. 2011;26:364-73.
14. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? Clin Biochem. 1997;30:91-113.
15. Sato M, Maulik G, Bagchi D, Das DK. Myocardial protection by protykin, a novel extract of *trans*-resveratrol and emodin. Free Radic Res. 2000;32:135-44.
16. Elíes-Gómez J. Efectos de los isómeros del resveratrol sobre la homeostasis del calcio y del óxido nítrico en células vasculares. Santiago de Compostela: Santiago de Compostela Universidade. Servicio de Publicacións e Intercambio Científico; 2009.
17. Siemann EH, Creasy LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. Am J Enol Vitic. 1992;43:49-52.
18. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Wine as a biological fluid: history, production, and role in disease prevention. J Clin Lab Anal. 1997;11:287-313.
19. Palomino O, Gómez-Serranillos MP, Slowing K, Carretero E, Villar A. Study of polyphenols in grape berries by reversed-phase high-performance liquid chromatography. J Chromatogr A. 2000;870:449-51.
20. Burns J, Yokota T, Ashihara H, Lean ME, Crozier A. Plant foods and herbal sources of resveratrol. J Agric Food Chem. 2002;50:3337-40.
21. Hathway DE, Seakins JW. Hydroxystilbenes of *Eucalyptus wandoo*. Biochem J. 1959;72:369-74.
22. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM. The red wine phenolics *trans*-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. Clin Chim Acta. 1995;235:207-19.
23. Ferrero ME, Bertelli AA, Pellegatta F, Fulgenzi A, Corsi MM, Bertelli A. Phytoalexin resveratrol (3-4'-5-trihydroxystilbene) modulates granulocyte and monocyte endothelial adhesion. Transplant Proc. 1998;30:4191-3.
24. Ferrero ME, Bertelli AE, Fulgenzi A, Pellegatta F, Corsi MM, Bonfrate M, et al. Activity *in vitro* of resveratrol on granulocyte and monocyte adhesion to endothelium. Am J Clin Nutr. 1998;68:1208-14.
25. Nonomura S, Kanagawa H, Makimoto A. Chemical constituents of *Polygonaceae* plants. I. Studies on the components of *Ko-Ji O-Kon*. (*Polygonum cuspidatum* Sieb. Et Zucc.). Yakugaku Zasshi. 1963;83:988-90.
26. Hillis WE, Hart JH, Yakazi Y. Polyphenols of *Eucalyptus sideroxylon* wood. Phytochemistry. 1974;13:5.
27. Rolfs CH, Kindl H. Stilbene synthase and chalcone synthase: two different constitutive enzymes in cultured cells of *Picea excelsa*. Plant Physiol. 1984;75:489-92.
28. Anjaneyulu ASR, Raghava Reddy AV, Reddy DSK, Ward RS, Adhikesavalu D, Cameron TS. Pacharin: a new dibenzo (2,3-6,7) oxepin derivative from bauhinia racemosa lamk. Tetrahedron. 1984;40:4245-52.
29. Hanawa F, Tahara S, Mizutani J. Antifungal stress compounds from *Veratrum grandiflorum* leaves treated with cupric chloride. Phytochemistry. 1992;31:3.
30. Chung MI, Teng CM, Cheng KL, Ko FN, Lin CN. An antiplatelet principle of *Veratrum formosanum*. Planta Med. 1992;58:274-6.
31. Kumar RJ, Jyostna D, Krupadanam GL, Srimannarayana G. Phenanthrene and stilbenes from *Pterolobium hexapetalum*. Phytochemistry. 1988;27:2.
32. Adrian MJP, Veneau J, Weston LA, Bessis R. Biological activity of resveratrol, a stilbenic compound from grapevines, against *Botrytis cinerea*, the causal agent for gray mold. J Chem Ecol. 1997;23:1689.
33. Sbaghi MJ, Jeandet P, Faivre P, Bessis R, Fournieux JC. Development of methods using phytoalexin (resveratrol) assessment as a selection criterion to screen grapevine *in vitro* cultures for resistance to grey mould (*Botrytis cinerea*). Euphytica. 1995;86:41-7.
34. Bavaresco L, Fregoni C, Cantu E, Trevisan M. Stilbene compounds: from the grapevine to wine. Drugs Exp Clin Res. 1999;25:57-63.
35. Cassidy A, Faughnan M. Phyto-oestrogens through the life cycle. Proc Nutr Soc. 2000;59:489-96.
36. Miura Y, Chiba T, Miura S, Tomita I, Umegaki K, Ikeda M, et al. Green tea polyphenols (flavan 3-ols) prevent oxidative modification of low density lipoproteins: an ex vivo study in humans. J Nutr Biochem. 2000;11:216-22.
37. Pezet R, Pont V. Methanethiol: a morphogenetic factor produced from L-methionine by *Phomopsis viticola* Sacc. Can J Microbiol. 1980;26:356-62.
38. Laza-Knoerr AL, Gref R, Couvreur P. Cyclodextrins for drug delivery. J Drug Target. 2010;18:645-56.
39. Colin D, Gimazane A, Lizard G, Izard JC, Solary E, Latruffe N, et al. Effects of resveratrol analogs on cell cycle progression, cell cycle associated proteins and 5-fluoro-uracil sensitivity in human derived colon cancer cells. Int J Cancer. 2009;124:2780-8.



40. Marel AK, Lizard G, Izard JC, Latruffe N, Delmas D. Inhibitory effects of *trans*-resveratrol analogs molecules on the proliferation and the cell cycle progression of human colon tumoral cells. *Mol Nutr Food Res*. 2008;52:538–48.
41. Chen X, He H, Wang G, Yang B, Ren W, Ma L, et al. Stereospecific determination of *cis*- and *trans*-resveratrol in rat plasma by HPLC: application to pharmacokinetic studies. *Biomed Chromatogr*. 2007;21:257–65.
42. Camont L, Cottart CH, Rhayem Y, Nivet-Antoine V, Djelidi R, Collin F, et al. Simple spectrophotometric assessment of the *trans*-/*cis*-resveratrol ratio in aqueous solutions. *Anal Chim Acta*. 2009;634:121–8.
43. Blache D, Rustan I, Durand P, Lesgards G, Loreau N. Gas chromatographic analysis of resveratrol in plasma, lipoproteins and cells after *in vitro* incubations. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*. 1997;702:103–10.
44. Basly JP, Marre-Fournier F, Le Bail JC, Habrioux G, Chulia AJ. Estrogenic/antiestrogenic and scavenging properties of (E)- and (Z)-resveratrol. *Life Sci*. 2000;66:769–77.
45. Urpi-Sarda M, Zamora-Ros R, Lamuela-Raventos R, Nivet-Antoine V, Djelidi R, Collin F, et al. HPLC-tandem mass spectrometric method to characterize resveratrol metabolism in humans. *Clin Chem*. 2007;53:292–9.
46. Zamora-Ros R, Urpi-Sarda M, Lamuela-Raventos RM, Estruch R, Vazquez-Agell M, Serrano-Martinez M, et al. Diagnostic performance of urinary resveratrol metabolites as a biomarker of moderate wine consumption. *Clin Chem*. 2006;52:1373–80.
47. Orallo F. Comparative studies of the antioxidant effects of *cis*- and *trans*-resveratrol. *Curr Med Chem*. 2006;13:87–98.
48. Campos-Toimil M, Elies J, Álvarez E, Verde I, Orallo F. Effects of *trans*- and *cis*-resveratrol on Ca<sup>2+</sup> handling in A7r5 vascular myocytes. *Eur J Pharmacol*. 2007;577:91–9.
49. Yanez M, Fraiz N, Cano E, Orallo F. Inhibitory effects of *cis*- and *trans*-resveratrol on noradrenaline and 5-hydroxytryptamine uptake and on monoamine oxidase activity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;344:688–95.
50. Sang S, Yang I, Buckley B, Ho CT, Yang CS. Autoxidative quinone formation *in vitro* and metabolite formation *in vivo* from tea polyphenol (–)-epigallocatechin-3-gallate: studied by real-time mass spectrometry combined with tandem mass ion mapping. *Free Radic Biol Med*. 2007;43:362–71.
51. Klaus V, Hartmann T, Gambini J, Graf P, Stahl W, Hartwig A, et al. 1,4-Naphthoquinones as inducers of oxidative damage and stress signaling in HaCaT human keratinocytes. *Arch Biochem Biophys*. 2010;496:93–100.
52. Hadi SM, Ullah MF, Azmi AS, Ahmad A, Shamim U, Zubair H, et al. Resveratrol mobilizes endogenous copper in human peripheral lymphocytes leading to oxidative DNA breakage: a putative mechanism for chemoprevention of cancer. *Pharm Res*. 2010;27:979–88.
53. Delmas D, Aires V, Limagne E, Dutartre P, Mazue F, Ghiringhelli F, et al. Transport, stability, and biological activity of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215:48–59.
54. Urpi-Sarda M, Jauregui O, Lamuela-Raventos RM, Jaeger W, Miksits M, Covas MI, et al. Uptake of diet resveratrol into the human low-density lipoprotein. Identification and quantification of resveratrol metabolites by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Anal Chem*. 2005;77:3149–55.
55. Jannin B, Menzel M, Berlot JP, Delmas D, Lancon A, Latruffe N. Transport of resveratrol, a cancer chemopreventive agent, to cellular targets: plasmatic protein binding and cell uptake. *Biochem Pharmacol*. 2004;68:1113–8.
56. Casper RF, Quesne M, Rogers IM, Shirota T, Jolivet A, Milgrom E, et al. Resveratrol has antagonist activity on the aryl hydrocarbon receptor: implications for prevention of dioxin toxicity. *Mol Pharmacol*. 1999;56:784–90.
57. Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 2000;141:3657–67.
58. Abou-Zeid LA, El-Mowafy AM. Differential recognition of resveratrol isomers by the human estrogen receptor-alpha: molecular dynamics evidence for stereoselective ligand binding. *Chirality*. 2004;16:190–5.
59. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep*. 2009;26:1001–43.
60. Lancon A, Delmas D, Osman H, Thenot JP, Jannin B, Latruffe N. Human hepatic cell uptake of resveratrol: involvement of both passive diffusion and carrier-mediated process. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;316:1132–7.
61. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis Jr JE, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos*. 2004;32:1377–82.
62. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeau JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54:7–16.
63. Boock DJ, Patel KR, Faust GE, Normolle DP, Marczylo TH, Crowell JA, et al. Quantitation of *trans*-resveratrol and detection of its metabolites in human plasma and urine by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007;848:182–7.
64. Wenzel E, Somoza V. Metabolism and bioavailability of *trans*-resveratrol. *Mol Nutr Food Res*. 2005;49:472–81.
65. Vitrac X, Desmouliere A, Brouillaud B, Krisa S, Deffieux G, Barthe N. Distribution of [<sup>14</sup>C]-*trans*-resveratrol, a cancer chemopreventive polyphenol, in mouse tissues after oral administration. *Life Sci*. 2003;72:2219–33.
66. Marier JF, Vachon P, Gritsas A, Zhang J, Moreau JP, Ducharme MP. Metabolism and disposition of resveratrol in rats: extent of absorption, glucuronidation, and enterohepatic recirculation evidenced by a linked-rat model. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302:369–73.
67. Vitaglione P, Sforza S, Galaverna G, Ghidini C, Caporaso N, Vescovi PP, et al. Bioavailability of *trans*-resveratrol from red wine in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2005;49:495–504.
68. Bravo L, Abia R, Saura-Calixto F. Polyphenols as dietary fiber associated compounds. Comparative-study on *in vivo* and *in vitro* properties. *J Agric Food Chem*. 1994;42:1481–7.
69. Goldberg DM, Yan J, Soleas GJ. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin Biochem*. 2003;36:79–87.
70. la Porte C, Voduc N, Zhang G, Seguin I, Tardiff D, Singhal N, et al. Steady-State pharmacokinetics and tolerability of *trans*-resveratrol 2000 mg twice daily with food, quercetin and alcohol (ethanol) in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49:449–54.
71. Almeida L, Vaz da Silva M, Falcao A, Soares E, Costa R, Loureiro AI, et al. Pharmacokinetic and safety profile of *trans*-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. *Mol Nutr Food Res*. 2009;53 Suppl. 1:S7–15.
72. Tessitore L, Davit A, Sarotto I, Caderni G. Resveratrol depresses the growth of colorectal aberrant crypt foci by affecting bax and p21(CIP) expression. *Carcinogenesis*. 2000;21:1619–22.
73. Li ZG, Hong T, Shimada Y, Komoto I, Kawabe A, Ding Y, et al. Suppression of N-nitrosomethylbenzylamine (NMBA)-induced esophageal tumorigenesis in F344 rats by resveratrol. *Carcinogenesis*. 2002;23:1531–6.
74. Banerjee S, Bueso-Ramos C, Aggarwal BB. Suppression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinogenesis in rats by resveratrol: role of nuclear factor-kappaB, cyclooxygenase 2, and matrix metalloproteinase 9. *Cancer Res*. 2002;62:4945–54.
75. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1215:9–15.
76. Yilmaz Y, Toledo RT. Health aspects of functional grape seed constituents. *Trends in Food Sci & Technol*. 2004;15:422–33.
77. Sun AY, Simonyl A, Wang QYS. Beyond the French paradox: Protection of grape polyphenols against neurodegenerative processes. *Alcoholism-Clin & Experim Res*. 2004;28:55.
78. Ashby J, Tinwell H, Pennie W, Brooks AN, Lefevre PA, Beresford N, et al. Partial and weak oestrogenicity of the red wine constituent resveratrol: consideration of its superagonist activity in MCF-7 cells and its suggested cardiovascular protective effects. *J Appl Toxicol*. 2004;19:39–45.
79. Kopp P. Resveratrol a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the “French paradox”? *Eur J Endocrinol*. 1998;138:619–20.
80. Turner RT, Evans GL, Zhang M, Maran A, Sibonga JD. Is resveratrol an estrogen agonist in growing rats? *Endocrinology*. 1999;140:50–4.
81. Gehm BD, McAndrews JM, Chien PY, Jameson JL. Resveratrol a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94:14138–43.
82. Borrás C, Gambini J, Gómez-Cabrera MC, Sastre J, Pallardo FV, Mann GE, et al. 17beta-oestradiol up-regulates longevity-related, antioxidant enzyme expression via the ERK1 and ERK2[MAPK]/NFkappaB cascade. *Aging Cell*. 2005;4:113–8.
83. Borrás C, Gambini J, Gómez-Cabrera MC, Sastre J, Pallardo FV, Mann GE, et al. Genistein, a soy isoflavone, up-regulates expression of antioxidant genes: involvement of estrogen receptors, ERK1/2, and NFkappaB. *Faseb J*. 2006;20:2136–8.
84. Hsieh TC, Wu JM. Differential effects on growth, cell cycle arrest, and induction of apoptosis by resveratrol in human prostate cancer cell lines. *Exp Cell Res*. 1999;249:109–15.
85. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*. 1997;275:218–20.
86. Dobrydneva Y, Williams RL, Blackmore PF. *trans*-Resveratrol inhibits calcium influx in thrombin-stimulated human platelets. *Br J Pharmacol*. 1999;128:149–57.
87. Lasa A, Schweiger M, Kotzbeck P, Churruga I, Simon E, Zechner R, et al. Resveratrol regulates lipolysis via adipose triglyceride lipase. *J Nutr Biochem*. 2011.
88. Cheong H, Ryu SY, Kim KM. Anti-allergic action of resveratrol and related hydroxystilbenes. *Planta Med*. 1999;65:266–8.
89. Zini R, Morin C, Bertelli A, Bertelli AA, Tillement JP. Effects of resveratrol on the rat brain respiratory chain. *Drugs Exp Clin Res*. 1999;25:87–97.
90. Pozo-Guisado E, Merino JM, Mulero-Navarro S, Lorenzo-Benayas MJ, Centeno F, Alvarez-Barrientos A, et al. Resveratrol-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells involves a caspase-independent mechanism with downregulation of Bcl-2 and NF-kappaB. *Int J Cancer*. 2005;115:74–84.
91. Aziz MH, Reagan-Shaw S, Wu J, Longley BJ, Ahmad N. Chemoprevention of skin cancer by grape constituent resveratrol: relevance to human disease? *FASEB J*. 2005;19:1193–5.
92. Tseng PC, Hou SM, Chen RJ, Peng HW, Hsieh CF, Kuo ML, et al. Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating RUNX2 gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis. *J Bone Miner Res*. 2011;26:2552–63.
93. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence. *Nat Rev Drug Discov*. 2006;5:493–506.
94. Gescher AJ, Steward WP. Relationship between mechanisms, bioavailability, and preclinical chemopreventive efficacy of resveratrol: a conundrum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:953–7.
95. Turner RT, Evans GL, Zhang M, Maran A, Sibonga JD. Is Resveratrol an estrogen agonist in growing rats? *Endocrinology*. 1999;140:50–4.

96. Chen KH, Cheng ML, Jing YH, Chiu DT, Shiao MS, Chen JK. Resveratrol ameliorates metabolic disorders and muscle wasting in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;301:E853–63.
97. Wang Q, Xu J, Rottinghaus GE, Simonyi A, Lubahn D, Sun GY, et al. Resveratrol protects against global cerebral ischemic injury in gerbils. *Brain Res.* 2002;958:439–47.
98. Agarwal B, Baur JA. Resveratrol and life extension. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1215:138–43.
99. Imai S, Armstrong CM, Kaerberlein M, Guarente L. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature.* 2000;403:795–800.
100. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper RH, Van de Weijer T, Goossens GH, et al. Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.* 2011;14:612–22.
101. Foti Cuzzola V, Ciurleo R, Giacoppo S, Marino S, Bramanti P. Role of resveratrol and its analogues in the treatment of neurodegenerative diseases: focus on recent discoveries. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011;10:849–62.
102. Tajés M, Gutiérrez-Cuesta J, Folch J, Ortuno-Sahagun D, Verdaguier E, Jimenez A, et al. Neuroprotective role of intermittent fasting in senescence-accelerated mice P8 (SAMP8). *Exp Gerontol.* 2010;45:702–10.
103. Ortuno JE, Kontaxakis G, Rubio JL, Guerra P, Santos A. Efficient methodologies for system matrix modelling in iterative image reconstruction for rotating high-resolution PET. *Phys Med Biol.* 2010;55:1833–61.
104. Waterhouse AL, Lamuela-Raventós RM. The occurrence of piceid, a stilbene glucoside, in grape berries. *Phytochem.* 1994;37:571–3.