

**Informe actualizado:  
Evidencia científica en el  
campo del vino y la salud**

**ABRIL 2019**

### Índice

Revisiones	1
Estudios en humanos	5
▪ <i>Estudios de cohortes</i>	5
▪ Estudios en laboratorio	6
▪ <i>In vivo</i>	6
▪ <i>Ex vivo</i>	9

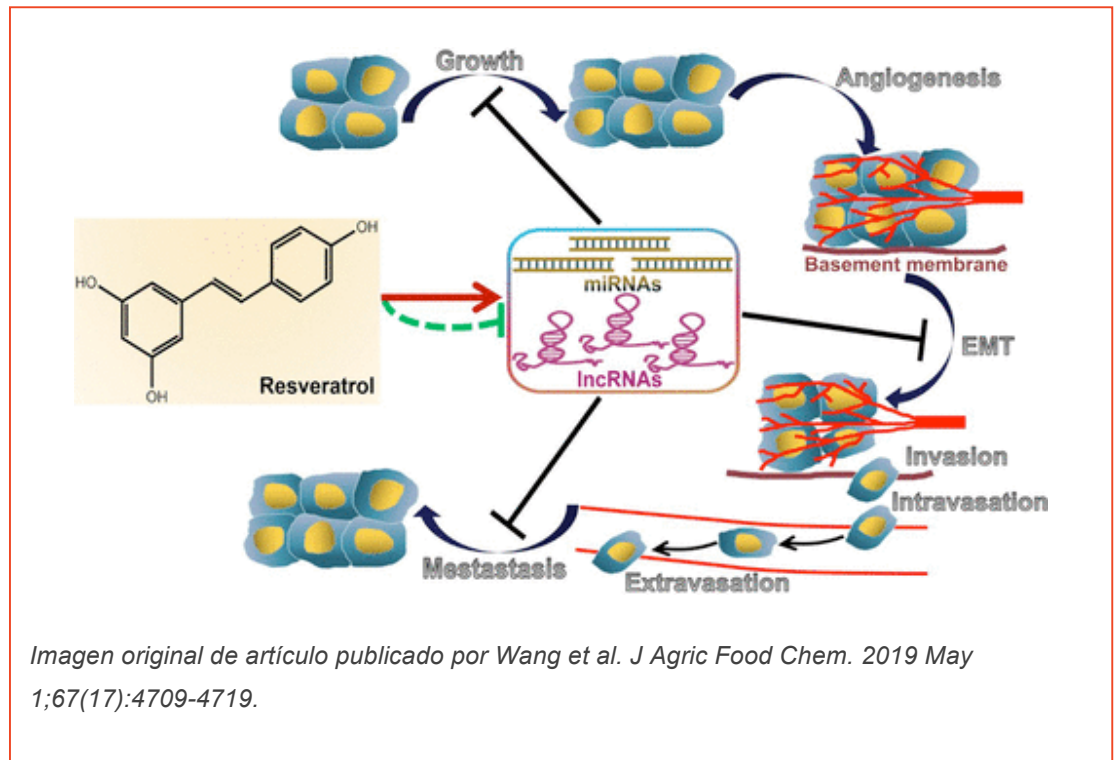
## Revisiones

### Noncoding RNAs as Molecular Targets of Resveratrol Underlying Its Anticancer Effects.

- Wang M, Jiang S, Yu F, Zhou L, Wang K.
- J Agric Food Chem. 2019 May 1;67(17):4709-4719.
- doi: 10.1021/acs.jafc.9b01667. Epub 2019 Apr 22.
- #revisión #resveratrol #cáncer #ARNnncodificante

El cáncer es una de las principales enfermedades a nivel mundial, esta enfermedad se caracteriza por un crecimiento celular descontrolado, que puede dar lugar a la invasión de otras regiones del organismo. Hasta el momento la principal estrategia terapéutica para su tratamiento ha sido la quimioterapia, sin embargo alguno de los tumores presentan quimioresistencia, por lo que es necesario desarrollar nuevos y mejores abordajes terapéuticos. Uno de los compuestos que ha destacado por sus propiedades anti-cancerígenas a lo largo de los últimos años ha sido el resveratrol. Este compuesto se encuentra en pequeñas concentraciones en alimentos como las uvas, los arándanos, los cacahuets y también en el vino tinto, donde puede encontrarse en cantidades más elevadas (0,1-14,3 mg/L) y además de propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, se ha relacionado con la regulación de la actividad en las células cancerígenas durante los procesos de proliferación celular, apoptosis, invasión y metástasis. Asimismo, recientes estudios han observado que el resveratrol podría jugar un papel en la modulación de la expresión de micro ARNs y ARNs de cadena larga no codificantes, los cuales están alterados durante el proceso cancerígeno, y que pueden regular la expresión tanto de genes oncogénicos, como de genes supresores de tumores, en muchos tipos de cáncer. De modo que en esta revisión los autores repasan la evidencia científica disponible sobre el efecto del resveratrol en la expresión de micro ARN (miRNA) y ARN no codificantes de cadena larga (lncRNA) implicados en la progresión del cáncer y su posible uso terapéutico.

En general, los ensayos clínicos realizados hasta el momento muestran que el resveratrol es seguro, incluso a dosis elevadas de hasta 5 g, mayores cantidades se han relacionado con efectos adversos. La modulación de los ARNnci y miARN podría ser uno de los mecanismos a través de los cuales el resveratrol ejercería sus efectos



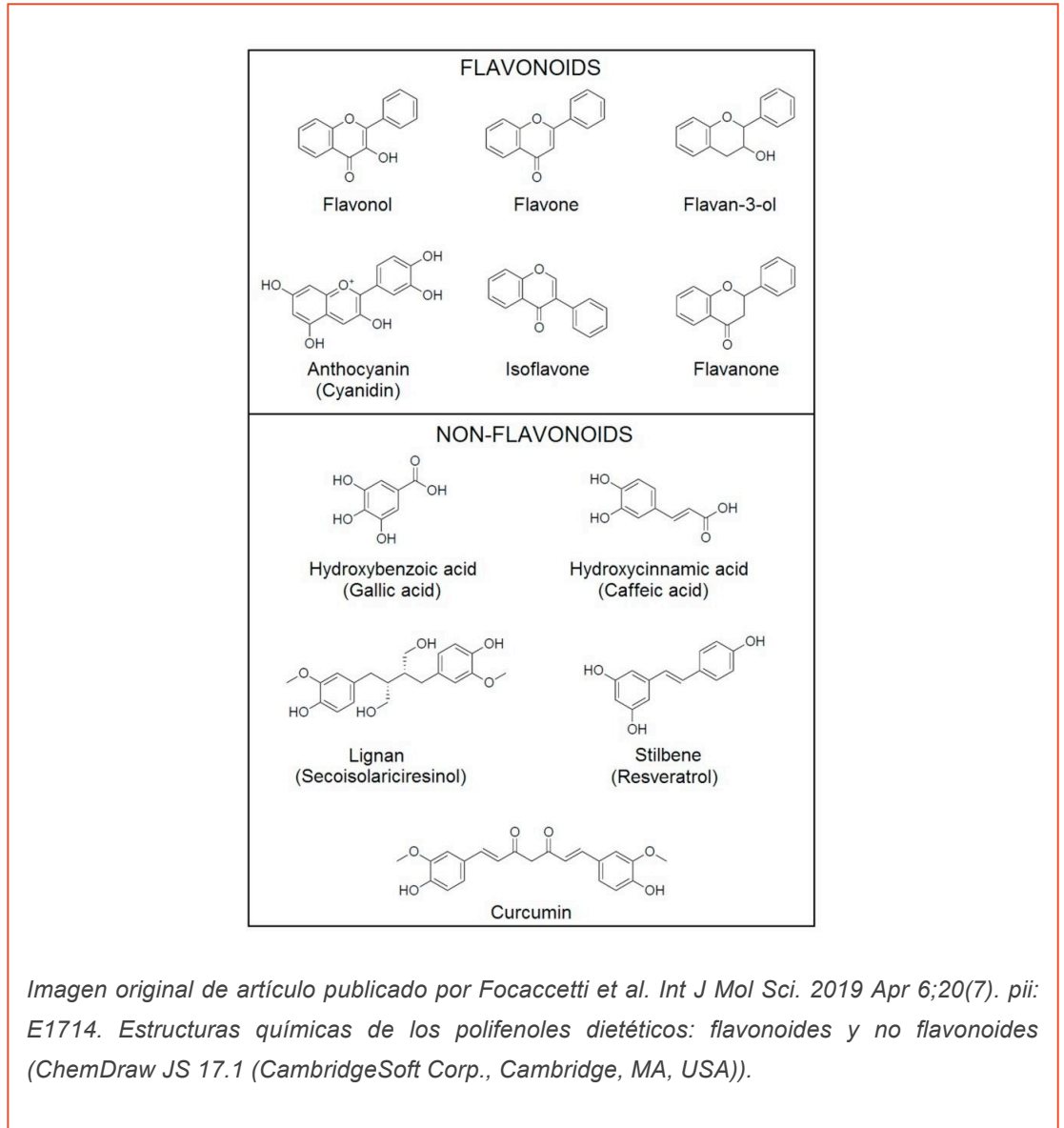
anticancerígeno. Y estos ARN podrían ser biomarcadores de la terapia. No obstante, la investigación en este área aún es escasa y es imprescindible continuar investigando al respecto. Por ejemplo, a través de la secuenciación de estos ARN no codificantes, para conocer en detalle cuáles son las características de la interacción entre estos ARNs y el resveratrol. Se plantea que esté relacionada con la regulación de ARNnci específicos (miR-21) y con mecanismos epigenéticos de modificación del ADN y de las histonas, el cual ha sido observado en modelos celulares, pero es necesario corroborarlo a través de estudios *in vivo*.

### Polyphenols as Immunomodulatory Compounds in the Tumor Microenvironment: Friends or Foes?

- Focaccetti C, Izzi V, Benvenuto M, Fazi S, Ciuffa S, Giganti MG, Potenza V, Manzari V, Modesti A, Bei R.
- *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 6;20(7). pii: E1714.
- doi: 10.3390/ijms20071714.
- #revisión #polifenoles #cáncer #inflamación #inmunonutrición

Los polifenoles son compuestos presentes en las plantas y en los alimentos como las frutas, verduras, especias, cereales, frutos secos, legumbres, aceitunas, el té, el café o el vino. Estos compuestos se han relacionado con numerosos efectos beneficiosos sobre la salud: antiinflamatorio, antimicrobiano, antitumoral e inmunomodulador. Estos efectos tienen lugar a través de la interacción con las células del sistema inmune y a través de la regulación de la producción de citoquinas, entre otros. Esta revisión los autores repasan la evidencia disponible sobre el efecto inmunomodulador de los polifenoles, centrándose en el cáncer y haciendo hincapié en las dificultades y efectos específicos a nivel celular, con objeto de ayudar en el diseño de nuevas terapias que utilicen polifenoles como quimioadyuvantes.

Se ha observado que los polifenoles pueden modular vías de señalización implicadas en la carcinogénesis de varios tipos de cáncer tanto *in vitro* como *in vivo*. Modulando factores de transcripción, factores de crecimiento, quinasas y mediadores proinflamatorios (como por ejemplo interleuquinas). Los polifenoles pueden tener tanto propiedades antioxidantes como prooxidantes. No obstante, su efecto *in vivo* está condicionado por su baja biodisponibilidad en el organismo humano. En cuanto a la interacción entre polifenoles y sistema inmune, se han relacionado con efecto antiinflamatorio en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC), en humanos y modelos animales. Asimismo, se ha observado que algunos compuestos pueden estimular la proliferación de macrófagos, así como su actividad fagocítica, de modo que se observa una menor proliferación tumoral y menor masa tumoral, tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*, aunque también existen resultados contradictorios. En este sentido también se ha investigado el efecto de los polifenoles sobre las funciones de las células T, que en general los relacionan con un efecto inmunoestimulante, y sobre las células T reguladoras y mieloides supresoras (MDSC), con resultados contradictorios. En cuanto a la regulación de la expresión de citoquinas no está claro el efecto, ya que en algunos casos parecen estimular la liberación de citoquinas proinflamatorias y en otros reducirse. Tampoco está claro el origen de estas citoquinas, si provienen de células tumorales, del sistema inmune o de ambos. Esta revisión también aborda el papel de las células endoteliales, puesto que la proliferación y la metástasis celular dependen del aporte de nutrientes y oxígeno, y se ha observado que los polifenoles podrían actuar sobre el mecanismo de angiogénesis. Otro mecanismo



de acción a través del cual los polifenoles podrían tener un efecto anticancerígeno sería mediante la regulación de los puntos de control inmunitarios (*immune checkpoints*) que regulan la activación el sistema inmune, por lo que es necesario profundizar en su estudio, no obstante parece que su efecto dependería de la dosis, el tipo celular y el contexto.

Es necesario continuar estudiando de forma sistemática, en modelos celulares y animales, el efecto de los polifenoles en relación al cáncer para conocer su utilidad en el desarrollo de nuevos protocolos inmunoterapéuticos, que ayuden a resolver las controversias encontradas sobre sus efectos. Y tener en cuenta sus posibles efectos perjudiciales, que son independientes de su origen "natural".

## Estudios en humanos

### ▪ *Estudios de cohortes*

#### Alcohol Intake and Risk of Lethal Prostate Cancer in the Health Professionals Follow-Up Study.

- Downer MK, Kenfield SA, Stampfer MJ, Wilson KM, Dickerman BA, Giovannucci EL, Rimm EB, Wang M, Mucci LA, Willett WC, Chan JM, Van Blarigan EL.
- J Clin Oncol. 2019 Jun 10;37(17):1499-1511.
- doi: 10.1200/JCO.18.02462. Epub 2019 Apr 26.
- #estudiodecohortes #cáncer #cáncerdepróstata #alcohol #vinotinto

En este estudio de cohortes los autores analizan si existe relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de desarrollar cáncer de próstata letal o metastásico.

Para ello valoraron el consumo de alcohol de una cohorte de 47 568 hombres estadounidenses de entre 40 y 75 años (*Health Professionals Follow-Up Study*) con riesgo a desarrollar cáncer de próstata. Durante 14 años los participantes cumplimentaron cada 2/4 años cuestionarios a cerca de su estilo de vida, de salud y dieta.

Al finalizar el seguimiento, que fue de aproximadamente 25,3 años, 869 participantes habían fallecido debido al cáncer de próstata. Entre los participantes, el consumo de alcohol se asociaba con un menor riesgo de cáncer de próstata letal (*Hazard Ratio* (HR) 0,84, intervalo de confianza (IC) 95%: 0,71-0,99), en comparación con los no bebedores, y no se observó que hubiese relación entre el nivel de consumo y la variación en el riesgo a desarrollar la enfermedad (dosis-respuesta). No había asociación entre la frecuencia de consumo de bebidas y el riesgo de cáncer de próstata letal. El consumo total de alcohol, de vino en general, y específicamente de vino blanco o tinto, se asoció a una menor mortalidad general.

Por otro lado, durante el estudio 5 182 hombres fueron diagnosticados de cáncer de próstata no metastásico. Cuando se analizó su consumo de alcohol tras el diagnóstico no se observó relación entre su ingesta y su progresión hacia un cáncer letal (HR 0,99; IC 95% 0,57-1,72), pero se identificó una asociación inversa con el nivel consumo de vino tinto tras el diagnóstico (HR 0,50; IC 95% 0,29-0,86) y con un menor riesgo de mortalidad general (HR: 0,74; IC 95% 0,57-0,97). El cambio en el consumo de bebidas alcohólicas antes y después del diagnóstico no mostraba asociaciones estadísticamente significativas.

Los autores concluyeron que el consumo moderado de alcohol no se asocia con un mayor riesgo a ser diagnosticado de cáncer de próstata letal, y que en los participantes diagnosticados de cáncer de próstata no metastásico el consumo de vino tinto se relacionaba con una menor letalidad y mortalidad general. Sin embargo, no se pudo identificar una relación dosis-dependiente, a partir de estos resultados no pueden interpretarse relaciones de causalidad, es necesario valorar la presencia de factores de confusión no tenidos en cuenta (como por ejemplo, el conocimiento de los participantes de las propiedades beneficiosas asociadas al consumo de vino) y continuar realizando estudios que analicen el rol del vino tinto en relación a la progresión del cáncer de próstata.

## Estudios en laboratorio

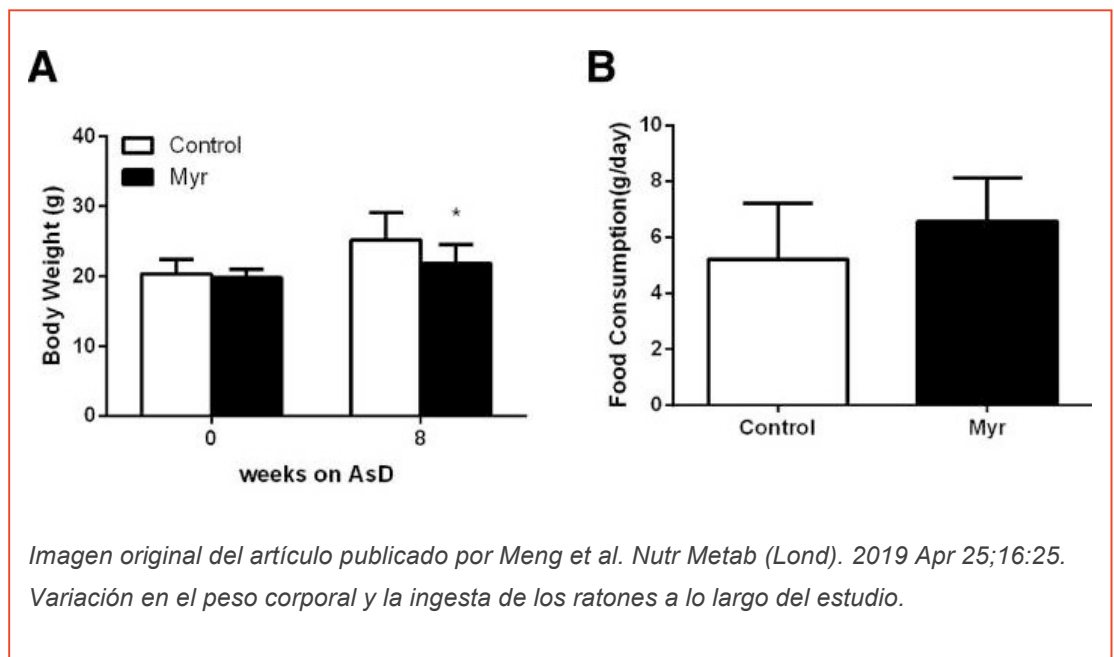
### ▪ *In vivo*

**Myricetin ameliorates atherosclerosis in the low-density-lipoprotein receptor knockout mice by suppression of cholesterol accumulation in macrophage foam cells.**

- Meng Z, Wang M, Xing J, Liu Y, Li H.
- Nutr Metab (Lond). 2019 Apr 25;16:25.
- doi: 10.1186/s12986-019-0354-7. eCollection 2019.
- *#invivo #animales #miricetina #aterosclerosis #colesterol*

La miricetina es un compuesto flavonoide que está presente en los frutos rojos, las uvas y el vino y que se caracteriza por su capacidad antioxidante. En este estudio los investigadores valoran su efecto sobre la aterosclerosis, y más concretamente sobre la acumulación lipídica de los macrófagos, en un modelo animal deficiente en el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), al cual se suministró una dieta aterogénica suplementada con miricetina durante 8 semanas.





Los resultados mostraron que la suplementación con miricetina se asociaba a un menor peso de los animales y con menores concentraciones de lípidos plasmáticos, sin embargo, no se observaban cambios significativos en la ingesta. Estos animales también presentaban una menor presencia de placas ateroscleróticas y de macrófagos en la aorta. Los macrófagos de los animales suplementados con miricetina acumulaban menores cantidades de colesterol en presencia de LDL oxidadas y mostraban una menor expresión de CD36, una proteína asociada a procesos de adhesión celular. De modo que la miricetina podría tener un papel en el tratamiento de la aterosclerosis, al reducir el acúmulo de colesterol por parte de las células espumosas vía inhibición del CD36.

### Cabernet Sauvignon wine polysaccharides attenuate sepsis inflammation and lethality in mice.

- Bezerra IL, Caillot ARC, Oliveira AF, Santana-Filho AP, Sasaki GL.
- Carbohydr Polym. 2019 Apr 15;210:254-263.
- doi: 10.1016/j.carbpol.2019.01.025. Epub 2019 Jan 9.
- #animales #vinotinto #polisacáridos #inflamación #infección

En este estudio los autores observaron que el perfil de polisacáridos del vino tinto Cabernet Sauvignon era similar entre diferentes añadas. También evaluaron el potencial antimicrobiano y antiinflamatorio del extracto de polisacáridos, cuando se administraba a ratones por vía oral y subcutánea.

Los resultados mostraron que el extracto reducía la tasa de mortalidad de los animales frente a la sepsis y redujo la respuesta inflamatoria: migración de los leucocitos, citoquinas proinflamatorias, y se observó un incremento de la liberación de citoquinas antiinflamatorias, como la interleuquina 10. De manera que la suplementación con este extracto se relacionaba con cambios a nivel bioquímico, asociados a una mayor protección frente al daño tisular.

### Resveratrol Modulates and Reverses the Age-Related Effect on Adenosine-Mediated Signalling in SAMP8 Mice.

- Sánchez-Melgar A, Albasanz JL, Palomera-Ávalos V, Pallàs M, Martín M.
- Mol Neurobiol. 2019 Apr;56(4):2881-2895.
- doi: 10.1007/s12035-018-1281-8. Epub 2018 Aug 1.
- #animales #resveratrol #envejecimiento #Alzhéimer

El resveratrol es un compuesto bioactivo que está presente en alimentos de origen vegetal, como el vino tinto. Este compuesto se ha relacionado con propiedades neuroprotectoras, pero se desconoce su mecanismo de acción. En este estudio los autores evalúan si el consumo de resveratrol puede regular la expresión del gen codificante para el receptor de la adenosina en ratones SAMP8, un modelo de Alzheimer, dependiente de la edad.

Los resultados de este estudio mostraron que el resveratrol puede modular la expresión del gen de la adenosina y regular la vía de transducción dependiente de los receptores de la membrana plasmática. El resveratrol se asociaba con una menor pérdida de receptores de adenosina A1, debido a la edad, y con una mayor conservación de la vía de señalización. Lo que no ocurría en el caso de los receptores de adenosina A2A, que se desensibilizaban. Se observó que enzimas implicadas en el metabolismo de la adenosina se reducían, aunque los niveles de adenosina permanecían constantes, a excepción de la disminución asociada a la edad. De modo que, el resveratrol parece modular la vía de señalización regulada por la adenosina, y este mecanismo podría estar relacionado con su efecto positivo frente a enfermedades neurodegenerativas, teniendo potencial terapéutico.

### ▪ *Ex vivo*

The antidepressant- and anxiolytic-like effects of resveratrol: Involvement of phosphodiesterase-4D inhibition.

- Zhu X, Li W, Li Y, Xu W, Yuan Y, Zheng V, Zhang H, O'Donnell JM, Xu Y, Yin X.
- Neuropharmacology. 2019 Jul 15;153:20-31.
- doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.04.022. Epub 2019 Apr 24.
- #invitro #células #animales #resveratrol #depresión #estrés

El resveratrol es un compuesto presente en el vino tinto que se ha asociado con un efecto positivo en la depresión y la ansiedad, sin embargo se desconoce si en su mecanismo de acción está implicada la inhibición del enzima fosfodiesterasa 4 o sus subtipos. La fosfodiesterasa 4 es un enzima que hidroliza el cAMP, una molécula que participa en la regulación de la comunicación intracelular en el cerebro, y que por lo tanto podría ser una diana terapéutica en estas patologías. En este estudio los autores analizan *in vitro* e *in vivo* estos mecanismos.

Los resultados que observaron tras exponer a cultivos celulares a corticosterona, la cual que generaba lesiones a las células, fue un incremento de la expresión de los diferentes subtipos de enzima fosfodiesterasa, y que la exposición de estas células al resveratrol incrementaba su viabilidad, de una manera dosis-dependiente, es decir, mayores cantidades se relacionaban con una mejor evolución. Este efecto se relacionaba con la inhibición de la fosfodiesterasa 4D. Los investigadores indicaron que el la vía metabólica de cMAP estaba relacionada con el efecto neuroprotector del resveratrol. Y estos resultados fueron corroborados en los estudios con animales (reducción de la ansiedad y de comportamientos asociados a la depresión).

Phenolic profiles and anti-inflammatory activities of sixteen table grape (*Vitis vinifera* L.) varieties.

- Colombo F, Di Lorenzo C, Regazzoni L, Fumagalli M, Sangiovanni E, Peres de Sousa L, Bavaresco L, Tomasi D, Bosso A, Aldini G, Restani P, Dell'Agli M.
- Food Funct. 2019 Apr 17;10(4):1797-1807.
- doi: 10.1039/c8fo02175a.
- #exvivo #fenoles #antiinflamatorio #vino

Los compuestos fenólicos se han relacionado con propiedades antioxidantes y efectos beneficiosos sobre la salud. En este estudio los autores utilizan dos métodos para caracterizar 16 variedades de uvas de mesa: uno con el objetivo de identificar los compuestos fenólicos mayoritarios y minoritarios (cromatografía líquida y espectrometría de masas) y el otro para cuantificar los compuestos más característicos (cromatografía líquida con detector de diodos).

El análisis permitió identificar 67 compuestos fenólicos (antocianinas, flavan-3-oles, flavonoles, estilbenos, ácidos orgánicos). El contenido en compuestos fenólicos totales se correlacionaba con la capacidad antioxidante y antiinflamatoria. Y en los ensayos con células del epitelio gastrointestinal se observó que los extractos de uva Exalta y Albarossa se asociaban a una mayor reducción de los niveles de interleuquina-8 (IL-8), una citoquina proinflamatoria, con propiedades quimiotácticas y asociada al inicio de la angiogénesis. Estos compuestos bioactivos estaban presentes principalmente en la piel y las semillas. De modo que las uvas, también antes de la fermentación, parecen ser una fuente de compuestos bioactivos beneficiosos.

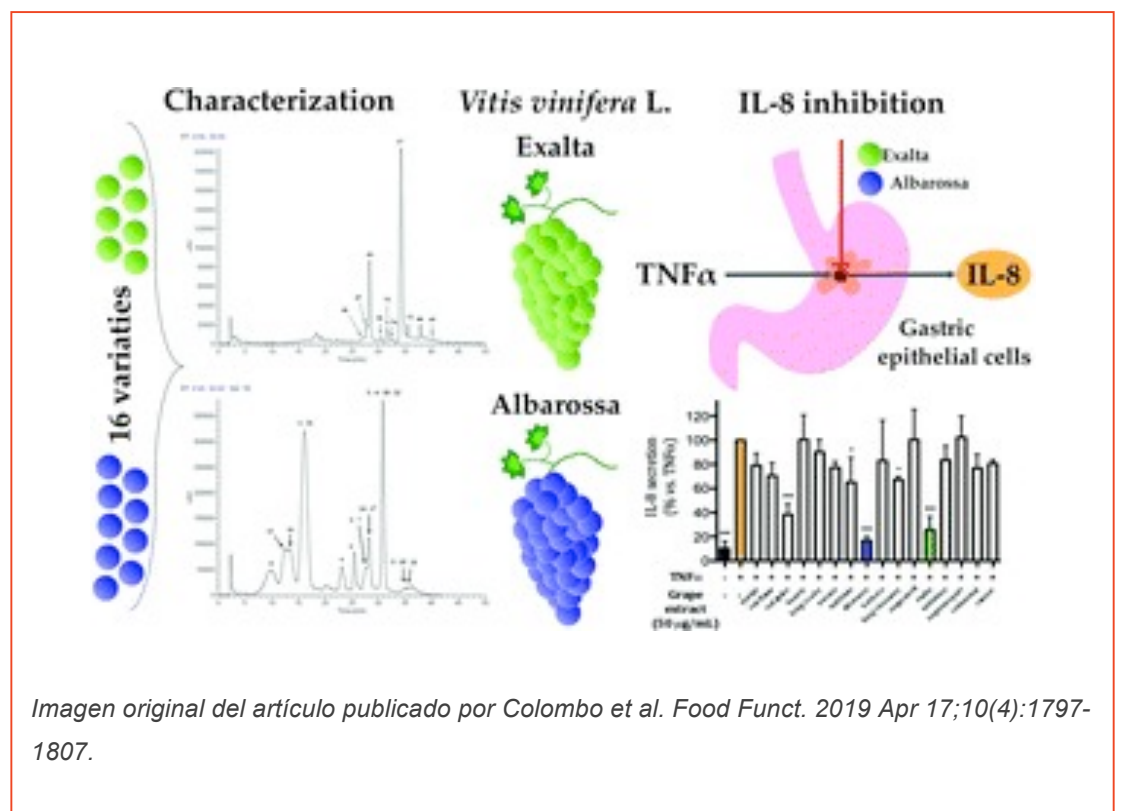


Imagen original del artículo publicado por Colombo et al. Food Funct. 2019 Apr 17;10(4):1797-1807.