

**Informe actualizado:  
Evidencia científica en el  
campo del vino y la salud  
MAYO 2019**

## Índice

Revisiones y metanálisis _____	3
Estudios en laboratorio _____	15
▪ In vivo _____	15
▪ Ex vivo _____	18

## Revisiones y metanálisis

### How efficient is resveratrol as an antioxidant of the Mediterranean Diet, towards alterations during the aging process?

- Silva P, Sureda A, Tur JA, Androletti P, Cherkaoui-Malki M, Latruffe N.
- Free Radic Res. 2019 May 1:1-311.
- doi: 10.1080/10715762.2019.1614176. [Epub ahead of print]
- #revisión #resveratrol #DietaMediterránea #antioxidantes #envejecimiento#vino

La Dieta Mediterránea se considera una dieta saludable, basada en alimentos de origen vegetal e incluye un consumo moderado de vino tinto, el cual tiene un elevado contenido en resveratrol, un polifenol presente en pequeñas cantidades, que se ha relacionado con propiedades antioxidantes y un efecto beneficioso en la enfermedad cardiovascular, cáncer, neurodegenerativas e inflamación de bajo grado. Asimismo, estudios realizados en animales se han observado mejoras de la esperanza de vida y del nivel de actividad física. En este estudio los autores repasan la evidencia científica disponible sobre el efecto protector del resveratrol a nivel de envejecimiento cerebral, y en la función de las células de la microglía, que son claves en procesos neuroinflamatorios y antiinflamatorios estrechamente relacionados con el desarrollo de enfermedades oculares.

El efecto del resveratrol frente a los procesos de inflamación, estrés oxidativo, cáncer, riesgo cardiovascular, o en la esperanza de vida, ha sido analizado por diversos estudios en cultivos celulares y en modelos animales. También se han realizado ensayos en población mayor, en su mayoría en relación a la enfermedad cardiovascular, obteniendo resultados positivos (incremento en los niveles de adiponectina, reducción de marcadores inflamatorios, así como de su expresión génica, mejora de la función vascular, entre otros). En relación a la práctica de ejercicio físico, los resultados encontrados hasta el momento son confusos, aunque parece que el resveratrol podría emplear mecanismos de acción similares a los inducidos por el ejercicio.

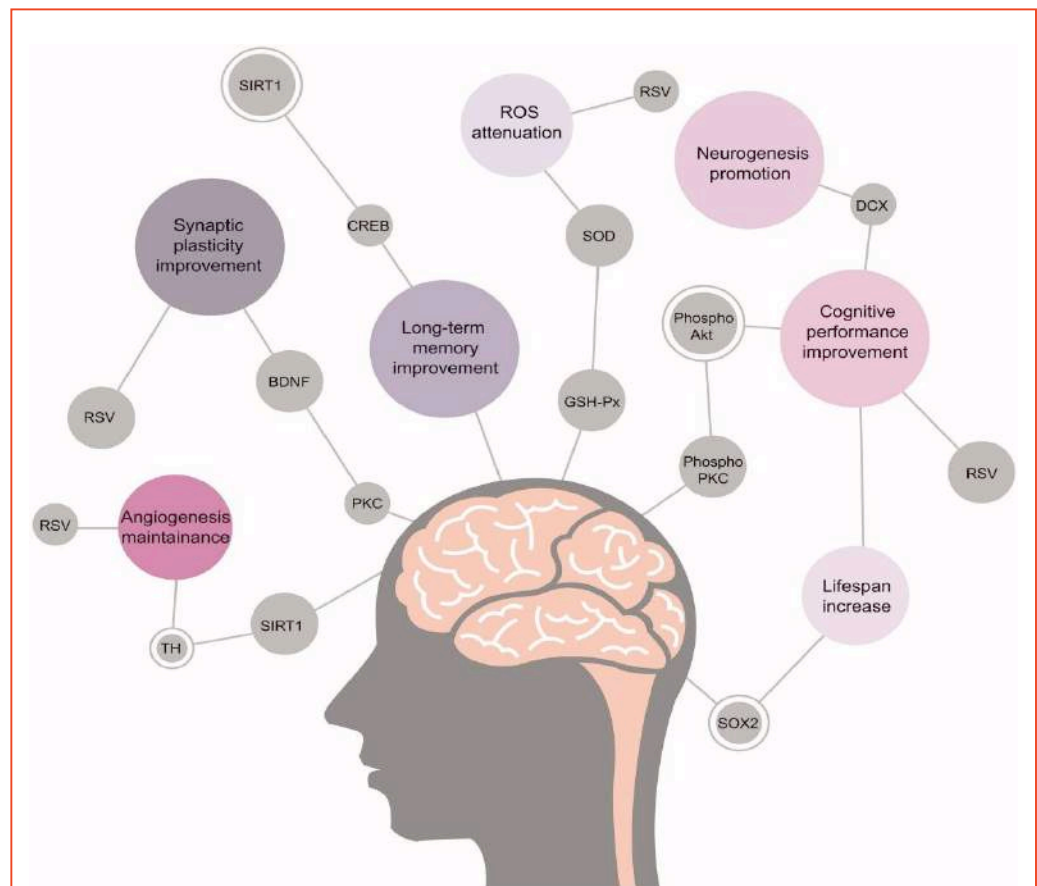
El envejecimiento, por su parte, puede condicionar la salud del sistema nervioso. Aunque se desconoce cómo se da concretamente este proceso, parece involucrar a un gran número de mecanismos celulares y moleculares (alteración del funcionamiento de la mitocondria, nivel de estrés oxidativo elevado, activación de la apoptosis neuronal, agregación y deposición de proteínas y situaciones de toxicidad...). En estudios con modelos animales, el resveratrol parece favorecer el funcionamiento cerebral y prevenir alteraciones neurodegenerativas asociadas con el envejecimiento. Se han descrito vías de señalización moduladas por el resveratrol claves en los procesos de memoria a largo plazo, plasticidad neuronal y aprendizaje (microRNAs: microRNA-CREB, MiRNA-134, BDNF mRNA).

Estos resultados son similares a los observados en estudios con restricción calórica crónica y se plantea que estén activando vías equivalentes. El resveratrol también podría frenar la pérdida de vascularización asociada a la edad que afecta a algunas regiones cerebrales, favoreciendo un mantenimiento de la angiogénesis (prevenir procesos de oxidación lipídica que afectan a las membranas celulares, regular procesos de agregación plaquetaria, relajación del endotelio, regulación de procesos de apoptosis, muerte celular, y factores de inflamación). Por otra parte, dado el elevado contenido de ácidos grasos poliinsaturados presentes a nivel cerebral, la alteración de los mecanismos antioxidantes puede condicionar su funcionalidad. Estudios con modelos animales a los que se suplementaba con diferentes dosis de resveratrol han mostrado que la actividad de enzimas antioxidantes (ej. SOD, GSH-Px) se estimulaba y se reducía el nivel de peroxidación lipídica.

Las enfermedades neurodegenerativas vinculadas a la edad más prevalentes son la enfermedad de Alzheimer, de Párkinson y la esclerosis múltiple. Estas patologías tienen en común niveles de estrés oxidativo elevados y procesos de neuroinflamación, en los que la microglía se encuentra activada, las células de la microglía forman el sistema inmunitario del sistema nervioso central, de modo que los marcadores proinflamatorios están elevados de forma crónica (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, etc.), desencadenando procesos de muerte y disfunción neuronal. Las terapias farmacológicas disponibles son limitadas y estudios observacionales han mostrado que el estilo de vida podría influir en el riesgo a desarrollar estas enfermedades. De manera que la Dieta Mediterránea se asociaría con la prevención de enfermedades neurodegenerativas, de nuevo este efecto se ha relacionado con su elevado contenido en compuestos polifenólicos, entre los que se encuentra el resveratrol.

Estudios in vitro e in vivo han observado que el resveratrol podría inhibir la activación del péptido beta- amiloide 1-42 y en consecuencia reducir vías de señalización que estimulan la producción de moléculas inflamatorias. Paralelamente, el resveratrol se relaciona con una mayor expresión de la SIRT1, relacionada con un menor estrés oxidativo y mediante la regulación de vías de inflamación.

Respecto a la salud ocular, en este tipo de patologías los procesos inflamatorios de bajo grado son determinantes (degeneración macular asociada a la edad, glaucoma...). Estudios apuntan que el resveratrol podría reducir la expresión de marcadores inflamatorios y estimular la expresión de moléculas y enzimas antiinflamatorias, protegiendo a las células de la retina frente a los procesos de oxidación (ROS: especies reactivas de oxígeno) y de muerte celular. En ancianos se han observado resultados positivos, con mejoras de la estructura de la retina y de la función visual.



*Imagen original del artículo publicado por Silva P et al. en Free Radic Res. 2019 May 1:1-311. Posibles mecanismos de acción del resveratrol en la prevención del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento.*

Todos estos procesos mediados por el resveratrol podrían moderar el declive en los parámetros de salud cerebral asociados a la edad. Sin embargo, es necesario contemplar que existen estudios con resultados contradictorios, los cuales no observan mejoras a nivel de memoria y desarrollo cognitivo. Esto podría relacionarse con el hecho de concentraciones elevadas de resveratrol se asocian con una mayor capacidad prooxidante.

Asimismo, no hay evidencias claras en cuanto a la relación entre ejercicio físico y resveratrol. Muchos de los estudios desarrollados utilizan protocolos no equivalentes y las dosis de resveratrol suministradas varían entre ellos. No obstante, la capacidad antioxidante del resveratrol parece ser el mecanismo de acción subyacente a los efectos beneficiosos observados hasta el momento en relación al envejecimiento.

Aunque los resultados son prometedores es necesario desarrollar un mayor número de estudios de calidad para valorar el potencial del resveratrol en humanos y contrastar las evidencias encontradas en modelos animales, considerando, además, las posibles sinergias entre alimentos de modo que se evalúe la capacidad del "patrón de vida" en su conjunto, en la prevención del declive cognitivo asociado al envejecimiento.

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

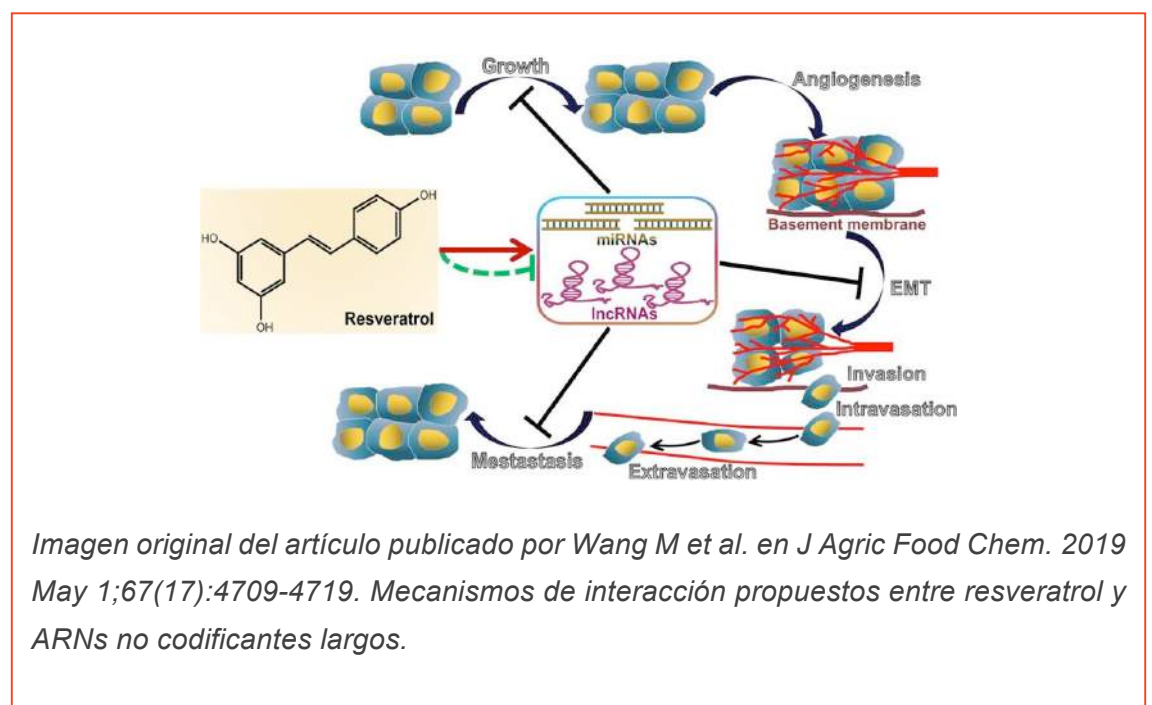
- Wang M, Jiang S, Yu F, Zhou L, Wang K.
- J Agric Food Chem. 2019 May 1;67(17):4709-4719.
- doi: 10.1021/acs.jafc.9b01667. Epub 2019 Apr22.
- #revisión #resveratrol #cáncer #ARNnucodificante

Dada la complejidad del tratamiento del cáncer, actualmente se encuentran en investigación nuevos abordajes que permitan solventar sus limitaciones. Uno de los compuestos que ha presentado propiedades prometedoras en este campo es el resveratrol, un compuesto bioactivo, de origen vegetal, que puede encontrarse de forma natural en alimentos como las uvas, los frutos rojos o el vino tinto. Entre otros efectos, se ha descrito que el resveratrol podría suprimir la iniciación y progresión del cáncer, y uno de los mecanismos sería a través de la regulación de micro-ARN (en inglés miRNA, ARN pequeños, de entre 21-25 nucleótidos que pueden regular la expresión de otros genes) y de ARNs no codificantes largos (en inglés lncRNAs, formados por más de 200 nucleótidos).

En esta revisión los autores recogen la evidencia científica disponible al respecto, valorando el uso del resveratrol en el tratamiento del cáncer.

La evidencia científica disponible sobre la regulación de los lncRNAs por parte del resveratrol es limitada. Es necesario utilizar tecnologías de secuenciación de alto rendimiento y microarrays para determinar la relación entre lncRNAs y el resveratrol.

El desarrollo y progresión del cáncer puede estar condicionado por cambios epigenéticos, que modifican la expresión de los genes pero sin cambiar la secuencia del ADN. Los lncRNAs asociados al desarrollo de cáncer se relacionan con este tipo de modificaciones a nivel de cromatina. Mientras que el efecto anticancerígeno del resveratrol parece estar relacionado con cambios epigenéticos en el ADN y las histonas. Es necesario investigar sobre la relación de estos dos procesos, ya que el efecto anticancerígeno del resveratrol podría depender de los lncRNAs. *In vitro*, en modelos celulares, se ha observado que el resveratrol interacciona con ARNs no codificantes, pero este efecto no ha sido corroborado *in vivo*. *In vitro*, también se ha observado que determinados miRNAs podrían actuar como punto en común en el mecanismo anticancerígeno del resveratrol, es el caso del miR-21 cuya expresión se atenúa en células de glioma y cáncer de vejiga. El resveratrol también podría regular la



función de miRNAs y RNAs mensajeros a través de lncRNAs específicos. De modo que es necesario desarrollar más estudios que analicen la relación entre miRNAs, mRNAs y lncRNAs, el resveratrol y el desarrollo de cáncer, para comprenderlas en detalle y desarrollar nuevas terapias útiles frente al cáncer.

### The Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: Gaps in the Evidence and Research Challenges.

- Temple NJ, Guercio V, Tavani A.
- *Cardiol Rev.* 2019 May/Jun;27(3):127-130.
- doi: 10.1097/CRD.0000000000000222.
- #revisión #DietaMediterránea #enfermedadcardiovascular #evidencia

Esta revisión repasa la evidencia científica disponible sobre Dieta Mediterránea y enfermedad cardiovascular.

Según los autores, la Dieta Mediterránea es eficaz en la prevención de la enfermedad cardiovascular, pero señalan que una dieta óptima sería una Dieta Mediterránea modificada, basada en aquellos alimentos que han demostrado tener un efecto claramente protector frente a la enfermedad cardiovascular (aceite de oliva como grasa principal, legumbres, frutas, verduras, frutos secos, bajo consumo de carnes y derivados, consumo elevado de pescado), mientras que el efecto a nivel de salud cardiovascular del consumo bajo-moderado de vino tinto, elevado de cereales y bajo-moderado de lácteos, no estaría bien definido.

En relación al vino los autores exponen lo siguiente, un consumo bajo-moderado de vino, principalmente vino tinto, se relaciona en numerosos estudios epidemiológicos con un efecto protector frente enfermedades coronarias. Destaca en este sentido el caso de la "Paradoja Francesa". El vino tinto en la Dieta Mediterránea se consume habitualmente de forma moderada, junto con las comidas, y este patrón de consumo podría asociarse con un menor riesgo de enfermedad coronaria.

Los autores concluyen que existen algunos puntos de la Dieta Mediterránea necesitan ser investigados con mayor profundidad para poder conocer si realmente se asocian con un menor riesgo cardiovascular. Por lo que es necesario desarrollar nuevos ensayos clínicos aleatorizados y controlados que den respuesta estas preguntas.



### Molecular mechanisms underlying protective role of quercetin in attenuating Alzheimer's disease.

- Zaplatić E, Bule M, Shah SZA, Uddin MS, Niaz K.
- Life Sci. 2019 May 1;224:109-119.
- doi: 10.1016/j.lfs.2019.03.055. Epub 2019 Mar 23.
- #revisión #quercetina #EnfermedaddeAlzheimer

La quercetina es un compuesto bioactivo de la familia de los flavonoides, puede encontrarse en alimentos de origen vegetal como frutas y verduras, el té o el vino tinto, y destaca por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y porque ha sido relacionado con efectos positivos en algunos tipos de cáncer, hipercolesterolemia y otras enfermedades como el asma, la diabetes, infecciones, enfermedad cardiovascular, entre otras. Este compuesto impide que radicales libres (radical hidroxilo OH<sup>-</sup>, peróxido de hidrógeno H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y el anión superóxido O<sub>2</sub><sup>-</sup>) interactúen con lípidos, proteínas y aminoácidos, así como con el ADN, evitando alteraciones epigenéticas.

Se sabe que las especies reactivas de oxígeno (ROS) tienen un papel clave en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, por lo que la quercetina podría ser útil frente a esta patología. En esta revisión los autores repasan los mecanismos de acción a través de los cuales la quercetina podría ejercer su efecto neuroprotector directos e indirectos: regulando los niveles de citoquinas a través del factor nuclear Nrf2 o a través de la modulación de otras vías como la Paraoxonasa-2, JNK, proteína quinasa C, las cascadas de señalización MAPK o PI3K/Akt.

La actividad antioxidante de la quercetina parece ser el mecanismo directo más relevante. Se ha observado que este compuesto puede atravesar la barrera hematoencefálica y se plantea que a través de modificaciones estructurales pueda ser un candidato para el desarrollo de fármacos que limiten el avance de la enfermedad, no obstante para ello es necesario realizar ensayos preclínicos y clínicos que permitan conocer sus propiedades farmacológicas, puesto que hasta el momento este compuesto se ha utilizado a nivel nutracéutico y como suplemento dietético.

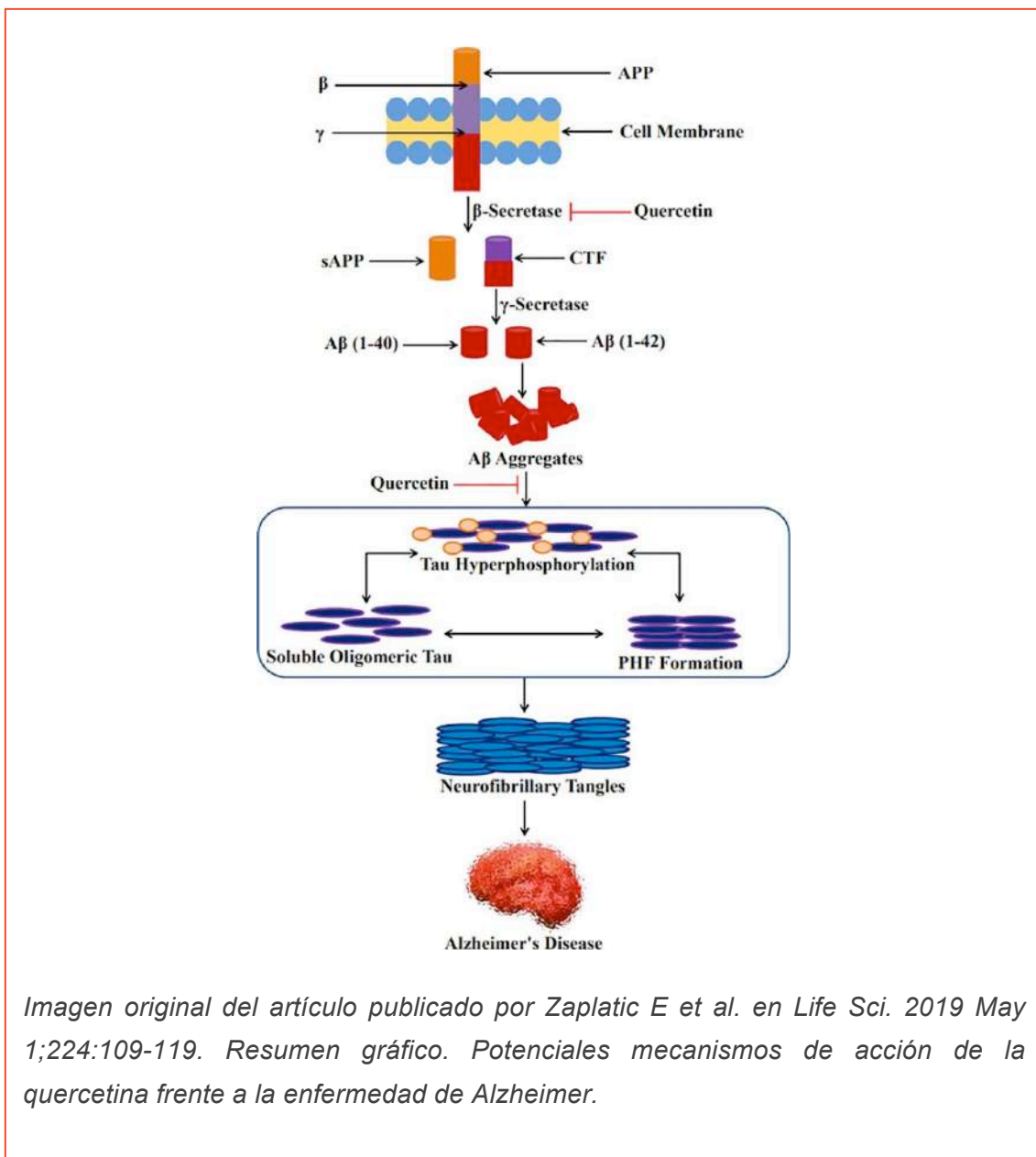


Imagen original del artículo publicado por Zaplatić E et al. en *Life Sci.* 2019 May 1;224:109-119. Resumen gráfico. Potenciales mecanismos de acción de la quercetina frente a la enfermedad de Alzheimer.

### Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives.

- Finicelli M, Squillaro T, Di Cristo F, Di Salle A, Melone MAB, Galderisi U, Peluso G.
- J Cell Physiol. 2019 May;234(5):5807-5826.
- doi: 10.1002/jcp.27506. Epub 2018 Oct 14.
- #revisión #síndromemetabólico #DietaMediterránea #polifenoles

El síndrome metabólico se caracteriza por la concomitancia de varios factores de riesgo metabólico, entre los que se incluye la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la alteración de la tolerancia a la glucosa, la diabetes tipo 2, la dislipemia y la obesidad visceral. Los pacientes con este perfil presentan una mayor probabilidad de desarrollar enfermedades crónicas. En su abordaje terapéutico se incluye la modificación del estilo de vida, adoptando una dieta saludable, como la Dieta Mediterránea. Los efectos beneficiosos de la Dieta Mediterránea se han atribuido a su contenido en polifenoles, compuestos bioactivos presentes en alimentos de origen vegetal, como el aceite de oliva, el vino tinto o los frutos secos.

En esta revisión los autores resumen la evidencia científica disponible sobre los polifenoles presentes en la Dieta Mediterránea y sus efectos sobre la salud.

En lo que respecta al vino, la Dieta Mediterránea incluye un consumo moderado y habitual de vino tinto, en las comidas. En el vino se han descrito más de 500 compuestos, entre los que destacan como compuestos bioactivos el etanol y los polifenoles. La concentración de polifenoles en el vino tinto es elevada, de 200 mg versus los 30 mg que podemos encontrar en el vino blanco, no obstante su contenido varía según factores como el suelo o la variedad de uva empleada. Las clases de polifenoles más abundantes en el vino son los flavonoles, flavanoles, las antocianinas y estilbenos, como el resveratrol.

El consumo moderado de vino tinto se ha relacionado con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular, con mejoras del perfil lipídico y una menor oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, comúnmente conocidas como colesterol "malo"),

con mejora de las defensas antioxidantes y menor inflamación. Estos efectos se han vinculado principalmente al contenido en polifenoles del vino.

Entre los polifenoles del vino destaca el resveratrol, un compuesto que las plantas sintetizan en respuesta a estímulos estresantes y que puede encontrarse en dos isoformas: *cis* y *trans*. El *trans*-resveratrol es la forma más estudiada y que se encuentra en mayor concentración en el vino tinto. Se ha relacionado con mejoras en múltiples enfermedades crónicas (cardiovasculares, cerebrales, cáncer), incluido con la prevención del síndrome metabólico. Su mecanismo de acción parece involucrar a la Sirt1, un enzima desacetilasa que participa en la regulación celular, responde a agentes estresores y se ha relacionado con la longevidad. Al PPAR-gamma, una familia de

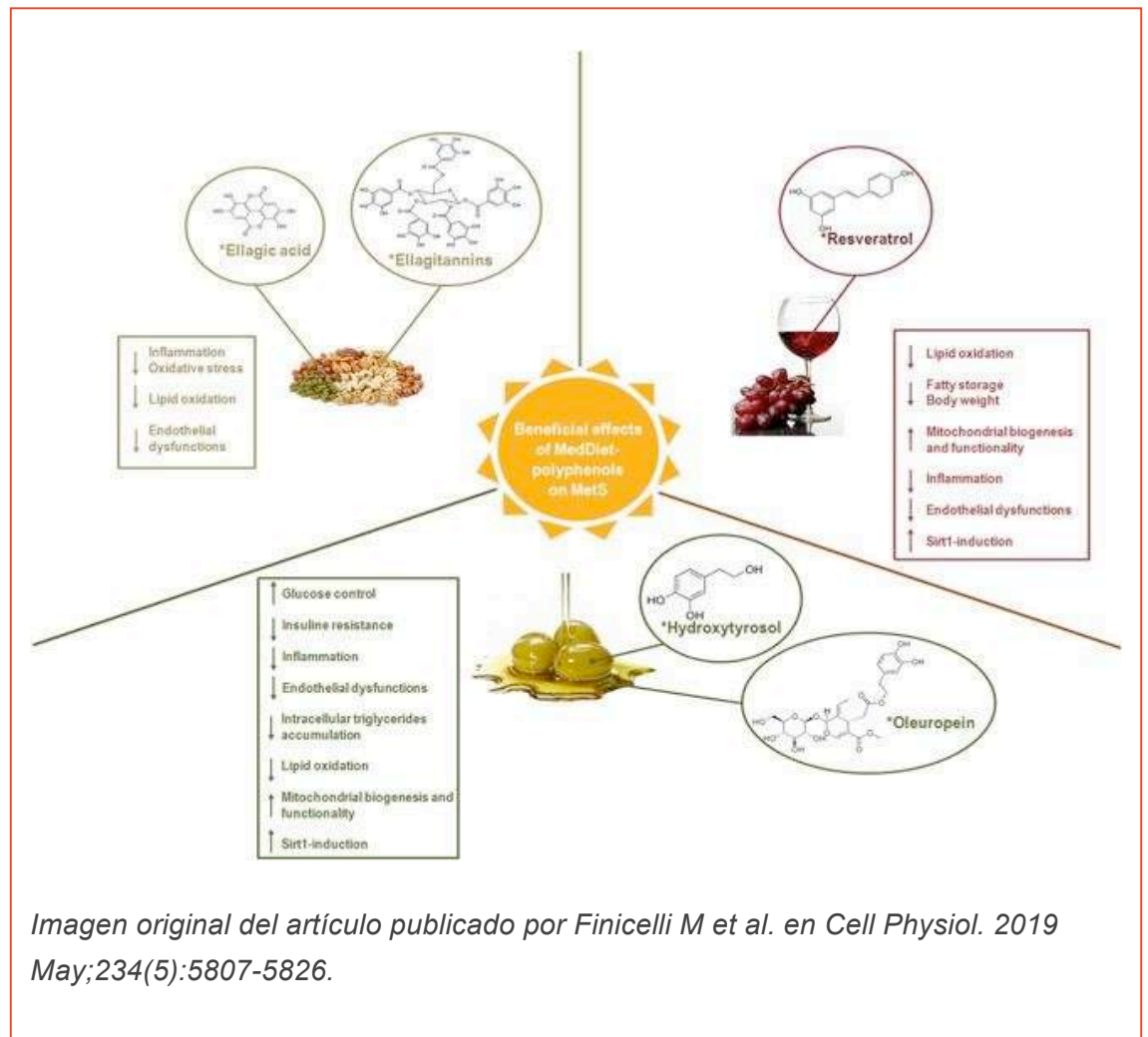


Imagen original del artículo publicado por Finicelli M et al. en *Cell Physiol.* 2019 May;234(5):5807-5826.

receptores implicados en la regulación de la diferenciación de las células grasas adipocitarias y con un papel relevante en el desarrollo de la obesidad, diabetes, aterosclerosis o el cáncer. Y a otras moléculas reguladoras: AMPK, PGC-1alfa, y mediante la regulación de a la vía de NF-kB, PI3K-Akt, los niveles de óxido nítrico, además de por sus propiedades antioxidantes y de preservación de la funcionalidad mitocondrial.

Los resultados obtenidos hasta el momento sobre el impacto de los polifenoles de la Dieta Mediterránea en la salud y el síndrome metabólico son prometedores, pero es necesario afianzarlos a través de nuevos ensayos clínicos que permitan conocer su efecto a largo plazo y determinar el impacto de un consumo elevado de polifenoles. Estos estudios permitirán conocer niveles de dosis óptimas, el impacto de las matrices alimentarias en su funcionalidad, determinar de una forma más precisa su biodisponibilidad, así como conocer el efecto de la microbiota y los metabolitos derivados.

#### Wine consumption and colorectal cancer risk: a meta-analysis of observational studies.

- Xu W, Fan H, Han Z, Liu Y, Wang Y, Ge Z.
- Eur J Cancer Prev. 2019 May;28(3):151-158.
- doi: 10.1097/CEJ.0000000000000444.
- #metanálisis #cancer #cancercolorrectal #vino

Este metanálisis evalúa la evidencia científica disponible sobre la asociación entre el consumo de vino y el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal. El análisis incluye 17 estudios observacionales: 8 estudios de casos y controles y 9 estudios de cohortes, con 12110 casos en total.

Los resultados del metanálisis no permitieron observar una asociación entre el consumo de vino y un mayor riesgo de cáncer de colon, en comparación con los individuos abstemios (riesgo relativo resumido (RRR)=0,99; intervalo de confianza (IC) 95%: 0,89-1,10; P heterogeneidad<0,001). Tampoco cuándo se realizó un subanálisis de los datos teniendo en cuenta el género y según tipo de cáncer: colon o recto. Ni cuando el análisis se restringió a un consumo moderado-bajo de vino (<2 bebidas/día), RRR=1,00 (IC 95%: 0,86-1,16, I= 39,9%).

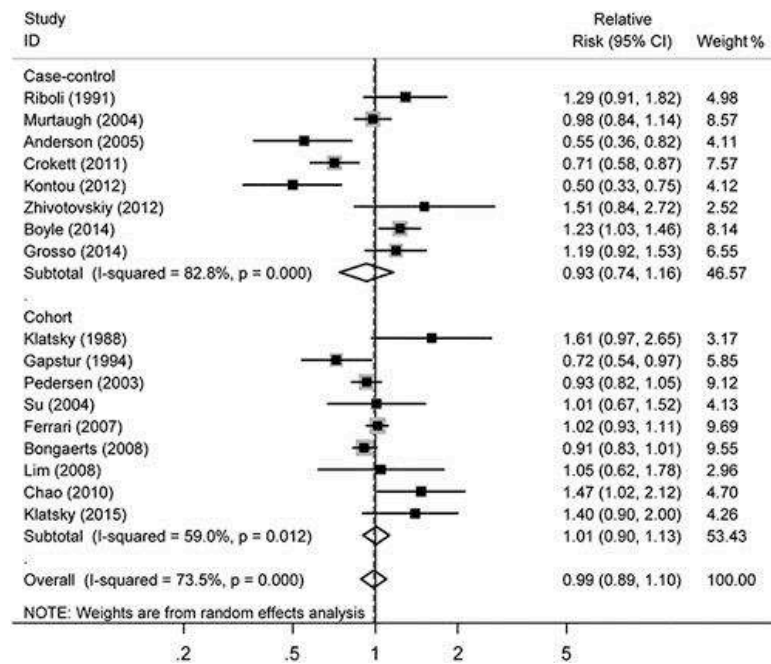


Imagen original del artículo publicado por Xu W et al. en *Eur J Cancer Prev.* 2019 May;28(3):151-158. Metanálisis del consumo de vino y el riesgo de cáncer colorrectal para bebedores versus no bebedores.

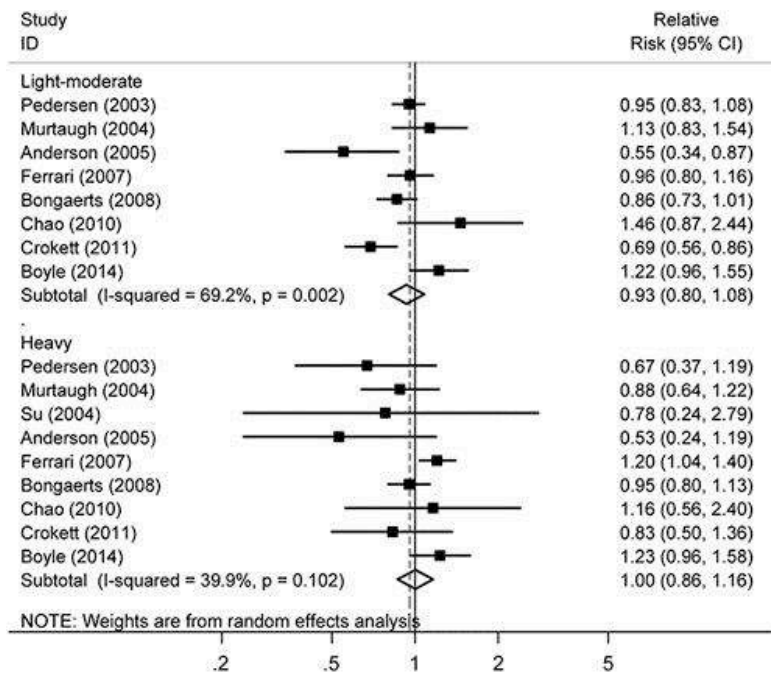


Imagen original del artículo publicado por Xu W et al. en *Eur J Cancer Prev.* 2019 May;28(3):151-158. Metanálisis del consumo de vino y el riesgo de cáncer colorrectal. Bebedores con un consumo bajo-moderado o alto versus no bebedores o bebedores esporádicos.

Los autores del estudio concluyeron que de acuerdo a sus resultados, el consumo de vino no influía en el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. No obstante, es necesario desarrollar nuevos estudios prospectivos, de mayor duración, que permitan corroborar estos resultados.

## Estudios en laboratorio

### ▪ *In vivo*

Resveratrol alleviates inflammatory injury and enhances the apoptosis of fibroblast-like synoviocytes via mitochondrial dysfunction and ER stress in rats with adjuvant arthritis.

- Lu J, Zheng Y, Yang J, Zhang J, Cao W, Chen X, Fang S.
- Mol Med Rep. 2019 Jul;20(1):463-472.
- doi: 10.3892/mmr.2019.10273. Epub 2019 May 22.
- #animal #resveratrol #arthritis #inflamación

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria autoinmune que causa dolor, inflamación y rigidez en las articulaciones. Afecta al tejido conectivo y acelera la degradación del cartílago y del hueso con el que está en contacto. Se produce un crecimiento del tejido conjuntivo a través de la hiperplasia de los fibroblastos sinoviales en la membrana y la infiltración de células inmunes, macrófagos y linfocitos. El resveratrol, un compuesto bioactivo, presente en el vino tinto y las uvas, se ha relacionado con un efecto positivo en esta y otras patologías, aliviando sus síntomas, pero se desconoce el mecanismo por el que se produce este efecto. Este estudio trata de responder a esta pregunta, analizando las vías por las que frena el crecimiento de los fibroblastos sinoviales, modula la función mitocondrial y del retículo endoplásmico.

Para ello los investigadores utilizaron un modelo animal (ratas Sprague-Dawley) que reproducían la enfermedad y se les trató, mediante administración intragástrica, con diferentes dosis de resveratrol durante 12 días. Los resultados mostraron que cuando se comparaba con las ratas control, que no habían recibido el resveratrol, el resveratrol reducía los niveles de inflamación (se disminuían los niveles de citoquinas inflamatorias

IL-1, IL-6, IL-8 y TNF-alfa y se incrementaban los niveles de IL-10, antiinflamatoria), de una forma dosis-dependiente. Por otro lado, el resveratrol estimulaba la muerte de los fibroblastos sinoviales cuando se administraba junto con una dosis de 5  $\mu\text{M}$  H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ya que se incrementaban los niveles de moléculas relacionadas con la apoptosis celular (Bax, caspasa-3, caspasa-12, entre otras) a través de vías mitocondriales y del retículo endoplásmico.

Este estudio permitió conocer la capacidad del resveratrol para reducir los niveles de inflamación en la artritis reumatoide, en este modelo animal, y aportó información sobre el mecanismo a través del cual puede estimular la apoptosis de los fibroblastos sinoviales, con procesos que involucran a la mitocondria y el retículo endoplásmico.

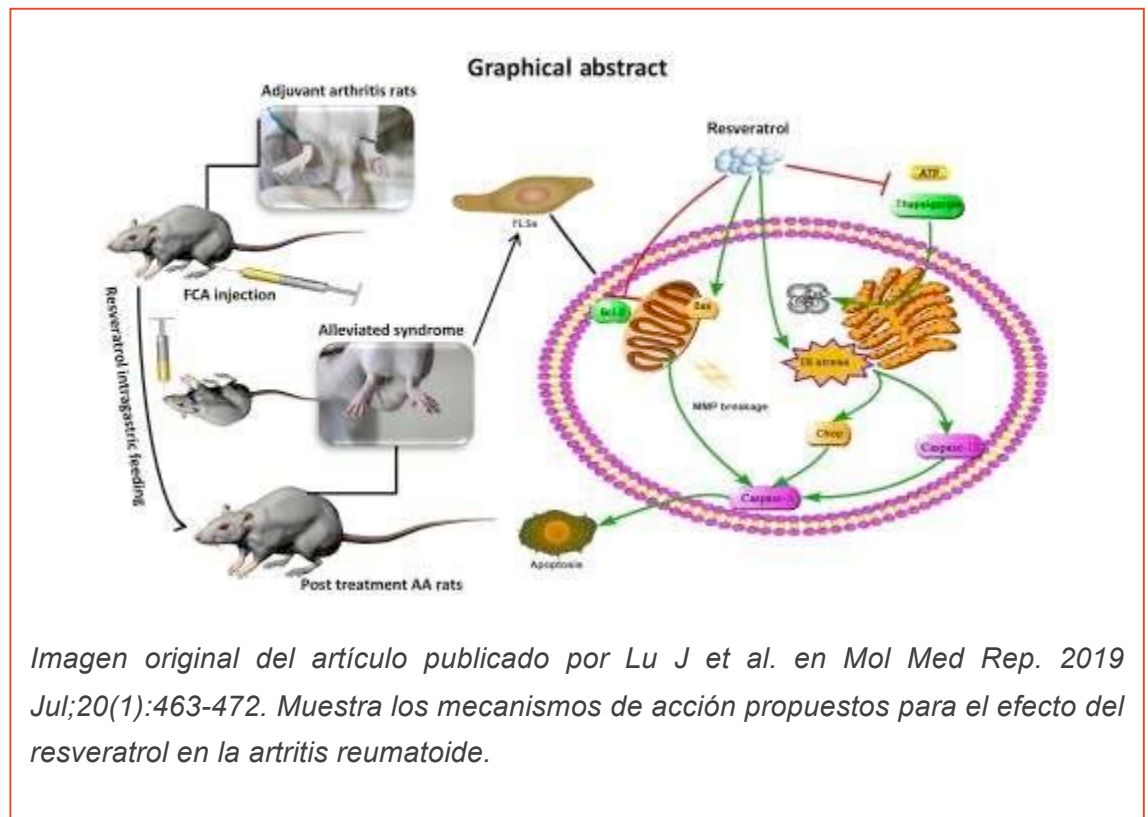


Imagen original del artículo publicado por Lu J et al. en Mol Med Rep. 2019 Jul;20(1):463-472. Muestra los mecanismos de acción propuestos para el efecto del resveratrol en la artritis reumatoide.



### Red and White Wine Lees Show Inhibitory Effects on Liver Carcinogenesis.

- Fernández-Bedmar Z, Anter J, Alonso-Moraga A, Delgado de la Torre P, Luque de Castro MD, Millán-Ruiz Y, Sánchez-Frías M, Guil-Luna S.
- Mol Nutr Food Res. 2019 May;63(9):e1800864.
- doi: 10.1002/mnfr.201800864. Epub 2019 Feb 14.
- #animales #posos #vinotinto #vinoblanco #cáncer #hígado

Los polifenoles del vino se han relacionado con efectos anticancerígenos frente al cáncer hepático. Sin embargo, se desconoce si los posos del vino tienen propiedades similares. Los posos se forman durante la fermentación y son sedimentos derivados de la piel de la uva, las levaduras, los fragmentos de semillas y otros sólidos, e influyen en las propiedades químicas y organolépticas del vino. En este estudio los autores tratan de conocer si los posos del vino blanco y el vino tinto tienen propiedades anticancerígenas, en etapas tempranas del desarrollo del cáncer (realizando análisis epigenéticos y de histopatología), utilizando un modelo animal de rata.

De acuerdo a los resultados obtenidos, los posos del vino tinto tienen un contenido fenólico elevado (90%), son ricos en compuestos flavonoides, principalmente en catequinas, mientras que los posos de vino blanco tienen un menor contenido en compuestos fenólicos (20%), dado que su contacto con la piel durante el proceso de elaboración es menor. Ambos tipos de posos contienen pirogalol, ácido gálico y siríngico, pero su presencia es mayor en los posos del vino blanco.

Respecto al desarrollo del cáncer, dosis bajas de posos de vino tinto se asociaban con un incremento en el peso corporal de los animales y del peso del hígado, así como con una inhibición del crecimiento de los nódulos patológicos y una mejora de la estructura celular hepática. Por su parte, tanto dosis altas de posos de vino blanco, como dosis bajas, se asociaron con mejoras en el crecimiento de los nódulos, del peso corporal, de la estructura celular, con un menor grado de fibrosis, algo que no se había observado en el caso de los posos de vino tinto. Y a nivel epigenético, con un menor grado de metilación del ADN. La metilación del ADN es un marcador de hepatocarcinogénesis. De modo que los posos de vino blanco se relacionaban con una prevención del desarrollo de cáncer hepático en sus etapas iniciales.

Cuando los investigadores comparaban el efecto de ambos tipos de posos observaban que los posos de vino blanco tenían un mayor potencial anticarcinogénico que los del vino tinto. Lo que podría estar relacionado con su contenido en pirogalol, ácido gálico y siríngico. Su mecanismo de acción parecía estar relacionado con la hipometilación del ADN. Mientras que el efecto ejercido por los posos de vino tinto podría ser a través de vías alternativas.

Los autores señalan que estos resultados ponen de manifiesto el potencial de los posos del vino en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento del cáncer hepático. Ya que los posos de vino blanco, principalmente, y en menor medida los de vino tinto, parecen tener un efecto inhibitorio frente al desarrollo de cáncer hepático en ratas. En este sentido, continuar realizando estudios que permitan conocer con mayor detalle los mecanismos moleculares y de regulación de la expresión genética implicados en estos procesos.

- *Ex vivo*

#### Blood Pressure-Lowering by the Antioxidant Resveratrol Is Counterintuitively Mediated by Oxidation of cGMP-Dependent Protein Kinase.

- Prysyzhna O, Wolhuter K, Switzer C, Santos C, Yang X, Lynham S, Shah AM, Eaton P, Burgoyne JR.
- Circulation. 2019 Jul 9;140(2):126-137.
- doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037398. Epub 2019 May 22.
- #invivo #invitro #animales #células #resveratrol #mecanismo #oxidante

El resveratrol es un compuesto polifenólico no flavonoideo que puede encontrarse en la piel de las uvas o en el vino tinto. Este compuesto ha llamado la atención de los expertos debido a que estudios científicos en modelos celulares y animales lo han relacionado con mejoras en la esperanza de vida y con la prevención de enfermedades cardiovasculares, neurológicas, cáncer, síndrome metabólico, alteraciones óseas y visuales.

El mecanismo de acción del resveratrol aún está por dilucidar. Aunque previamente se ha relacionado con la regulación del enzima SIRT1, este mecanismo podría ser fallido. En este artículo los autores proponen un nuevo mecanismo dependiente del grupo tiol (-SH) que podría explicar, al menos parcialmente, el efecto del resveratrol.

Este mecanismo propone que el resveratrol induciría la oxidación de los tioles y su propiedad como vasodilatador sería consecuencia de su efecto sobre el enzima PKG1 $\alpha$  (proteína quinasa dependiente de GMP cíclico 1 $\alpha$ ). El resveratrol modificaría los grupos tioles de la cisteína mediante una reacción catalizada por el radical superóxido. Este mecanismo de acción podría producirse únicamente en un estado de pro-oxidación, característico de los tejidos enfermos, lo que daría lugar al efecto positivo observado en el lugar de la lesión. En ratones hipertensos se encontró que tras el consumo de una dieta suplementada con resveratrol durante 15 días se producía un efecto vasodilatador que no se observaba en los ratones "C42S PKG1 $\alpha$  knock-in", es decir resistentes a la activación de este enzima.

Este estudio da una nueva visión del efecto del resveratrol en la salud/enfermedad, proponiendo un mecanismo anti-intuitivo de cómo los compuestos antioxidantes podrían ejercer su efecto protector.

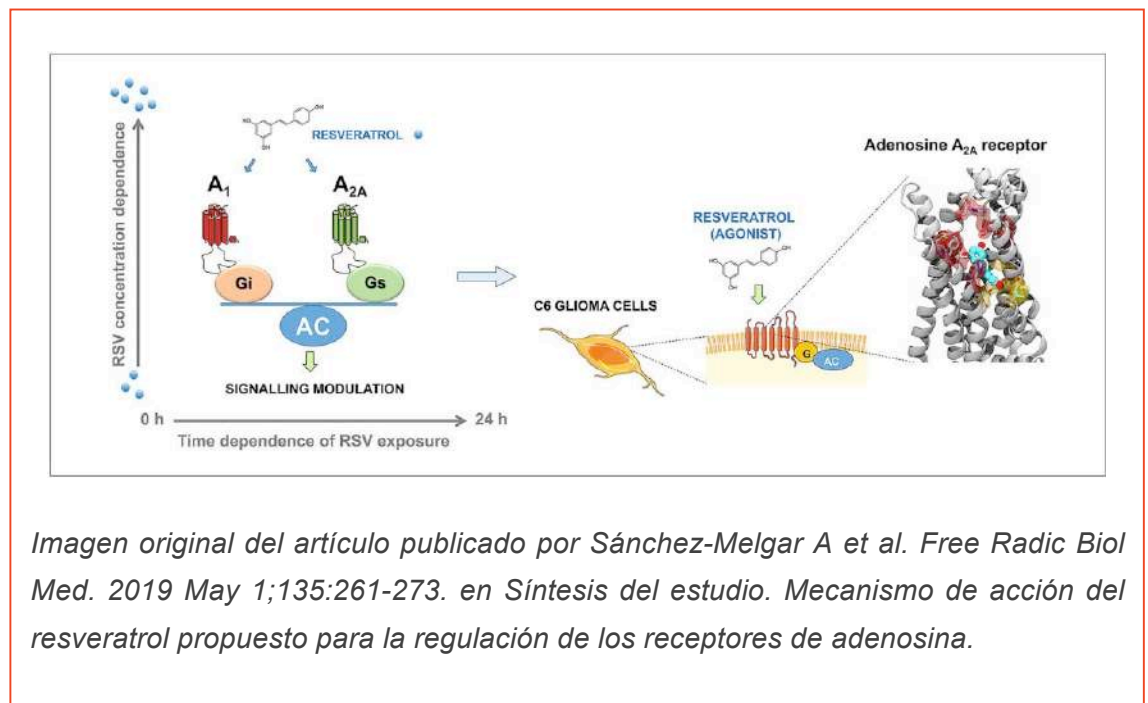
#### The antioxidant resveratrol acts as a non-selective adenosine receptor agonist.

- Sánchez-Melgar A, Albasanz JL, Guixà-González R, Saleh N, Selent J, Martín M.
- Free Radic Biol Med. 2019 May 1;135:261-273.
- doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.019.
- #células #resveratrol #mecanismo de acción

El resveratrol es un compuesto polifenólico que se caracteriza por sus propiedades antioxidantes y se ha relacionado con la prevención del estrés oxidativo. Sin embargo, aún no se conoce en detalle cuál es su mecanismo de acción. En este estudio los autores tratan de mejorar el conocimiento disponible sobre su función en la regulación de la transducción de señales.

Mediante un abordaje bioquímico, farmacológico y computacional, los resultados obtenidos mostraron que el resveratrol actuaba sobre los receptores de adenosina (AdoRs), regulaba la expresión genética, los niveles de receptores y modulaba la cascada de señalización de la vía adenil ciclasa (AC)/PKA. Se observó que el resveratrol activa los AdoRs y los receptores A2A mediante unión directa, y en consecuencia, dependiendo de la concentración de resveratrol y el tiempo de exposición, se produce el estímulo o inhibición de la actividad adenilciclase.

Este proceso que involucra a los receptores de adenosina podría explicar el efecto protector producido por el resveratrol. La adenosina es un nucleósido que participa en numerosas funciones fisiológicas diversas y se une a receptores de adenosina (tipo: receptores acoplados a la proteína G). Estos receptores se han relacionado con el desarrollo de diversas patologías y se ha observado que en las enfermedades neurodegenerativas este sistema está alterado, incluido en la enfermedad de Alzheimer. De modo que el resveratrol podría ser un candidato en el desarrollo de nuevos tratamientos frente a enfermedades que afectan los receptores de adenosina, como es el caso del Alzheimer.



*Imagen original del artículo publicado por Sánchez-Melgar A et al. Free Radic Biol Med. 2019 May 1;135:261-273. en Síntesis del estudio. Mecanismo de acción del resveratrol propuesto para la regulación de los receptores de adenosina.*

### Crown Procyanidin Tetramer: A Procyanidin with an Unusual Cyclic Skeleton with a Potent Protective Effect against Amyloid- $\beta$ -Induced Toxicity.

- Zeng L, Pons-Mercadé P, Richard T, Krisa S, Teissèdre PL, Jourdes M
- *Molecules*. 2019 May 18;24(10). pii: E1915.
- doi: 10.3390/molecules24101915.
- #exvivo #células #compuestosbioactivos #procianidinas #neuroprotección

Este artículo describe por primera vez una procianidina tetramérica de corona que los autores denominan "*crown procyanidin tetramer*".

Las proantocianidinas, o taninos condensados, son la clase más abundante de compuestos fenólicos, después de los lignanos. En las uvas las proantocianidinas se forman mediante la polimerización de 5 unidades monoméricas: (+)-catequina, (-)-epicatequina, (-)-epigallocatequina, epicatequin galato y epigallocatequin galato.

La molécula identificada está formada por 4 subunidades de (-)-epicatequinas unidas a través de enlaces tipo interflavanil  $4\beta\rightarrow 8$  o  $4\beta\rightarrow 6$  B. Y únicamente ha sido localizada en la piel de la uva tinta, a diferencia de los oligómeros y polímeros de procianidinas no cíclicas, que se encuentran tanto en la semilla, como en la piel y en el tallo del racimo. Esta localización podría estar relacionada con una función defensiva o de crecimiento en la célula. Complementario a estos experimentos, se evaluó la capacidad antienvjecimiento de este compuesto utilizando para ello un cultivo celular (PC12) y se midió su capacidad para proteger a las células de la toxicidad inducida por el péptido  $\beta$ -amiloide. Se observó que la supervivencia celular mejoraba de una manera dosis-dependiente cuando se añadía la procianidina tetramérica, aunque tras 24 horas de exposición no se observaban diferencias frente al control, una respuesta que ha sido previamente descrita para otros compuestos fenólicos. Estos resultados muestran que podría ser de interés continuar estudiando las propiedades neuroprotectoras de esta nueva molécula, de manera que se conozca con mayor detalle su biodisponibilidad y bioeficacia.