



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**“EFECTOS BENEFICIOSOS DEL
CONSUMO MODERADO DE VINO:
RESVERATROL”**

Autor: Nuria de Miguel Moreno

D.N.I.: 72895917Q

Tutor: Humberto Martín Brieva

Convocatoria: Junio de 2016

ÍNDICE

1. Resumen

2. Introducción

2.1. Vino tinto: Definición, Historia y Elaboración

2.2. Papel de los microorganismos en la elaboración del vino.

2.3. El vino como medicina: La Paradoja Francesa

3. Objetivos

4. Material y métodos

5. Resultados

5.1. Resveratrol en longevidad

5.2. Resveratrol en enfermedades cardiovasculares

5.3. Resveratrol en cáncer

5.4. Resveratrol en enfermedades neurodegenerativas y otras enfermedades.

6. Conclusiones

7. Bibliografía

1. RESUMEN

El vino es un compuesto que resulta de la fermentación alcohólica y maloláctica del mosto de la uva por la acción de las levaduras entre las que destaca el género *Saccharomyces*. Al vino se le ha atribuido siempre un cierto carácter curativo; sus efectos beneficiosos sobre la salud se empezaron a estudiar cuando apareció “ la paradoja francesa” en la que se asociaba la disminución de las enfermedades coronarias debido al consumo moderado de alcohol. Posteriormente se hicieron muchos estudios al respecto y vieron que el resveratrol era el polifenol al que se le asignaban mayor número de efectos beneficiosos debido a su acción sobre numerosas patologías como son la enfermedad aterosclerótica, el cáncer, la diabetes mellitus y enfermedades neurodegenerativas. Los estudios sobre dichas enfermedades se hicieron después de que se descubrieran los efectos del resveratrol sobre la longevidad debido a su acción sobre las sirtuinas.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. VINO TINTO: DEFINICIÓN, HISTORIA Y ELABORACIÓN

La uva a partir de la cual se produce el vino procede del género *Vitis* el cual está formado por más de veinte especies diferentes. La *Vitis vinifera* es a partir de la cual se elaboran los mejores vinos del mundo. El vino es el líquido que resulta de la fermentación alcohólica de la uva fresca o del mosto de la uva cuando la glucosa y la fructosa del zumo son transformados por acción de las levaduras en alcohol y CO₂. Son muchos los factores que intervienen en la calidad del vino: cepa, suelo, clima, procedimiento de vinificación, crianza, etc. Está comprobado que esta bebida contiene diluidos gran parte de los elementos necesarios para la nutrición de los seres humanos. Todos estos elementos se encuentran en el vino en cantidades variables, dependiendo desde el sistema de elaboración hasta el tipo de suelo y terreno, las técnicas de cultivo, el grado de maduración o las circunstancias climáticas. El componente principal del vino es el agua que ocupa el 80 o 90% del total. El resto de sustancias se hallan presentes en el mosto, aparecen durante la fermentación y muchas se forman en las fases de conservación y crianza a partir de las reacciones químicas y biológicas que se producen en ellas [1].

El vino es uno de los más antiguos bienes de la humanidad. Constituye, junto con el aceite y los cereales la “trilogía mediterránea”, considerada una de las combinaciones alimenticias

más saludables. Antiguas leyendas atribuían a Baco el haber sido el primero en cultivar la vid y en obtener el vino. El Génesis atribuye su descubrimiento a Noé. La opinión que parece mejor informada, es la que adjudica el honor de la paternidad de las primeras plantaciones de viñedo a Egipto. Egipto fue la cuna de la vinificación.

Los escritos más antiguos sobre la alimentación mencionan la ingestión de bebidas fermentadas; el consumo fue aumentando y generalizándose hasta que a finales del siglo XIX alcanzó el punto culminante.

Fue Louis Pasteur el fundador de la moderna tecnología del vino al explicar la fermentación. En 1857, demostró que la fermentación era un fenómeno Biológico y su agente una levadura que segrega un fermento endógeno, una zimasa que desdobla la glucosa en alcohol y carbónico [2].

La vinificación del vino tinto consiste en la fermentación de los mostos con los hollejos y las pepitas o semillas, siendo ésta la principal característica que los diferencia de los vinos blancos. El proceso de elaboración de los tintos se desarrolla en cuatro importantes etapas bien diferenciadas entre sí; las operaciones mecánicas (estrujado, despalillado y sulfitado); el encubado del mosto (fermentación alcohólica y maceración); el descube y prensado de orujos, y por último la fermentación maloláctica. El despalillado consiste en eliminar el raspón para evitar posteriores sabores herbáceos; el estrujado es la operación en la que se extrae el mosto del grano de uva; y el encubado consiste en colocar la pasta de la vendimia en depósitos para realizar la fermentación y la maceración. La fermentación alcohólica es la transformación del mosto en vino; en este proceso se desprende CO₂ y se arrastran las partes sólidas hacia arriba. Cuando la materia colorante, el tanino y los aromas pasan al estado líquido, se produce la maceración. El prensado en los vinos tintos se realiza después de la fermentación. En cuanto al proceso de envejecimiento, el vino se coloca en barricas de roble y, según los criterios de la bodega, se deja más o menos tiempo para que vaya transformándose y mejorando. Antes de empezar el embotellado, los vinos de diferentes variedades se mezclan en proporciones distintas para conseguir el caldo definitivo, a este proceso se le conoce como *mezcla o coupage* [1].

2.2. PAPEL DE LOS MICROORGANISMOS EN LA ELABORACIÓN DEL VINO

Sin microorganismos no hay vino, ya que son los responsables de la transformación del mosto de la uva en vino. En concreto son las levaduras las que, por fermentación alcohólica, transforman los azúcares del mosto de la uva en etanol, CO₂ y otros compuestos.

Los microorganismos relacionados con el vino son:

- Las levaduras, que son las encargadas de realizar la fermentación alcohólica.
- Las bacterias lácticas, que llevan a cabo la fermentación maloláctica.
- Las bacterias acéticas, que junto con algunas levaduras y algunas bacterias son causantes de las alteraciones en los vinos.
- Los mohos, algunas de cuyas especies pueden desarrollarse sobre la uva y en las vides causando mermas importantes en la cantidad y en la calidad de la uva.

Las levaduras son hongos unicelulares pertenecientes en su mayor parte al grupo de los Ascomicetos. Las levaduras de mayor relevancia enológica se pueden dividir en esporógenas y asporógenas. Las levaduras esporógenas son las que aparecen en un estado avanzado de la fermentación alcohólica, por lo que se conocen como levaduras de segunda fase y son capaces de producir gran cantidad de etanol; destacan:

- *Saccharomyces cerevisiae*: es una de las más importantes en enología. Es la responsable de la fermentación de la mayor parte de los azúcares del mosto. Su poder alcohológeno es elevado y es bastante resistente al SO₂.
- *Saccharomyces bayanus*: es semejante a la anterior pero su poder alcohológeno es mayor. Es una levadura típica de las etapas finales de la fermentación y a menudo la responsable de refermentaciones de vinos embotellados.
- *Saccharomyces acidifaciens*: su principal característica es su elevada resistencia al SO₂ lo que permite iniciar la fermentación en mostos muy sulfitados.
- *Torulaspora rosei*: son capaces de fermentar lentamente los azúcares con lo que los niveles de acidez volátil producidos son menores.

Las levaduras asporógenas son las que aparecen en las primeras fases de la fermentación alcohólica. Además son capaces de producir gran cantidad de compuestos secundarios enriquecedores del sabor y aroma del vino, destacan:

- *Kloeckera apiculata*: junto con *S. cerevisiae* es la levadura más frecuente encontrada en los mostos. Su poder alcohológeno es muy bajo pero produce mucha acidez volátil por lo que no es deseable en las fermentaciones. Se elimina fácilmente con el sulfitado dada su baja resistencia al SO₂.
- *Candida stellata*: se caracteriza por aparecer con frecuencia en mostos de uvas atacadas de podredumbre.

La fermentación del mosto suele desencadenarse de forma natural y espontánea a partir de las propias levaduras del mosto. En el transcurso de la misma intervienen varias especies de levaduras, algunas coexisten en el tiempo y otras se suceden secuencialmente en función de su poder alcohológeno. Primero suelen intervenir las asporógenas y después las esporógenas. En ocasiones la conjunción de un sulfitado excesivo y bajas temperaturas retardan el inicio de la fermentación.

La fermentación alcohólica es el proceso bioquímico por el cual las levaduras en condiciones de anaerobiosis degradan los azúcares de forma incompleta generando etanol, CO₂ y energía. Durante la F.A, además se producen otros compuestos, que en gran medida contribuyen al sabor y aroma final del vino. Estos compuestos secundarios son: el glicerol, que es el segundo componente mayoritario del vino y que da suavidad y el carácter aterciopelado del vino; el acetaldehído, que proporciona un gusto oxidado y la maderización del vino; el ácido acético, que si se encuentra en exceso da el gusto a picado; el ácido succínico encargado de dar el sabor entre salado y amargo de las bebidas fermentadas; y por último, la acetoina, el diacetilo y el 2,3. Butanodiol que en exceso producen sabores lácteos y amargos no deseables.

Las bacterias lácticas son un grupo de bacterias capaces de producir ácido láctico a partir de azúcares. Algunas de estas especies son capaces, bajo determinadas condiciones, de transformar el ácido málico del vino en ácido láctico (fermentación maloláctica). Estas bacterias se pueden agrupar en homofermentativas, que llevan a cabo una fermentación láctica pura generando exclusivamente ácido láctico, y heterofermentativas, que producen a partir de azúcares, ácido láctico, gran cantidad de CO₂ y otros compuestos como etanol, ácido acético, succínico, manitol, etc. La más frecuente aislada en los vino es *Leuconostoc oenos*.

La fermentación maloláctica es una segunda fermentación que, a no ser que se impida, la sufren los vinos jóvenes cuando ha terminado o está a punto de terminar la fermentación alcohólica. Esta fermentación suele desencadenarse espontáneamente al finalizar la fermentación alcohólica. Si la fermentación maloláctica no conviene a un vino se puede impedir trasegando y sulfitando el vino tras la fermentación alcohólica. Consiste en la transformación del ácido málico del vino en ácido láctico y CO₂. Enológicamente va a tener importantes consecuencias para el vino ya que: le va a dar estabilidad, pues mientras haya ácido málico en un vino éste es inestable; le va a proporcionar un afinamiento del gusto debido a que el ácido málico, más agresivo, da paso al ácido láctico que es más suave; se va a producir una pérdida de acidez debida a que un diácido se convierte en un monoácido. Esta

pérdida de acidez conlleva cambios importantes en las propiedades organolépticas del vino, tanto en el color como en el sabor y el aroma [3].

2.3. EL VINO COMO MEDICINA: LA PARADOJA FRANCESA

Al vino se le ha atribuido siempre un cierto carácter curativo. De hecho, en la antigua Grecia y en Roma, se le tenía en gran consideración por sus cualidades terapéuticas y por ser beneficioso para la salud, a pesar de que las clases gobernantes romanas abusase de su consumo. En la Edad Media los monjes lo utilizaban junto con plantas medicinales para curar ciertos males, y en el Renacimiento numerosas recetas médicas contenían plantas maceradas en vino con acción antiséptica para el tratamiento de procesos infecciosos. En los siglos XVII y XVIII, el vino gozaba de mayor prestigio que el agua, a la que se consideraba como mala bebida, posiblemente por las infecciones que de su consumo derivaban.

A mediados de la década de los 90, se empezó a hablar de los efectos beneficiosos del consumo moderado de vino sobre la salud. El gran detonante fue un coloquio que se transmitió en la cadena americana CBS en el que los profesores Serge Renaud de Lyon y Curtis Ellison de Boston, comentaron, a raíz de unos estudios epidemiológicos, el papel protector que supone el hábito de beber moderadamente vino en las enfermedades cardiovasculares. La observación de estos efectos son el resultado de las conclusiones del estudio MONICA (Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease), que dio lugar a lo que se conoce como “paradoja francesa”. Este proyecto, coordinado por la OMS, se realizó entre los años 1985 y 1991. Se intentaban analizar las posibles fluctuaciones de tipo geográfico de la morbimortalidad por patología cardiovascular. Los resultados obtenidos, fueron sorprendentes, ya que en Francia la mortalidad por patología coronaria era la menor de los países que participaron en el estudio exceptuando a Japón. La mayor mortalidad se alcanzó en los países nórdicos [4].

Para justificar este fenómeno, se analizó la dieta, observándose que los franceses, tenían una dieta mediterránea, en la que consumían fruta, verduras, aceite de oliva y una cantidad moderada, e incluso alta de vino. Cuando se observaron los datos de los tres centros franceses que participaron (Estrasburgo, Toulouse y Lille), se comprobó que la mortalidad por esta causa en Toulouse era notablemente inferior que en los otros dos. Esto se debe a que en Toulouse prácticamente todo el alcohol que se consumía era en forma de vino y en los otros dos el consumo de alcohol se dividía a partes iguales entre vino y cerveza. Esta asociación inversa entre enfermedad coronaria y consumo de alcohol ha sido confirmada por numerosos

estudios. El beneficio se percibe con consumos bajos o moderados de vino, mientras que ingestas altas o no ingestas de vino, no producían un efecto protector [5].

3. OBJETIVOS

El objetivo del presente trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica sobre el vino, su elaboración y de los efectos beneficiosos de sus componentes, en especial del resveratrol, que es el polifenol más estudiado sobre la salud humana.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica se utilizaron diferentes bases de dato como UpToDate[®], PubMed, a partir de las cuales se obtuvieron los artículos utilizados para la revisión. La estrategia de búsqueda consistió en la utilización de las siguientes palabras clave: “red wine”, “paradoja francesa”, “resveratrol”, “cancer” y “cardiovascular diseases”. La búsqueda se completó con la revisión de algunas referencias incluidas en los artículos seleccionados.

5. RESULTADOS

El vino tinto está formado por multitud de compuestos entre los que destaca la acción de los polifenoles. Entre estos compuestos se encuentra el resveratrol ya que es al que se le han asignado mayor número de efectos beneficiosos sobre la salud. El resveratrol es un estilbenoide, un fenol natural y una fitoalexina que se produce de forma natural en varias plantas cuando éstas se encuentran bajo el ataque de patógenos como pueden ser las bacterias u hongos. Las fuentes de resveratrol son: la piel de las uvas, arándanos, frambuesas y moras. Los niveles de resveratrol que se encuentran en los alimentos son muy variables. El vino tinto contiene entre 0,2 y 5,8 mg/l, dependiendo de la variedad de uva. El vino blanco no presenta resveratrol ya que las pieles no son fermentadas en la elaboración de éste vino.

El resveratrol es un 3,4,5- trihidroxiestilbeno que consta de dos anillos aromáticos que están unidos por un puente metilénico. El resveratrol se puede presentar de forma *cis* o *trans*, las cuales pueden ser glucosiladas, pero el isómero biológicamente activo es el *trans*. Se vio que la enzima CYP1B1 es capaz de convertir el resveratrol en su forma monohidroxilada, piceatannol. Esta forma posee efectos antitumorales más fuertes que el resveratrol y el grupo

hidroxilo ha demostrado aumentar su actividad inhibitoria sobre las proteín quinasas y el NFkB, y su actividad inductora de apoptosis.

El resveratrol es un compuesto que parece ser eficaz en la mejora de la salud y prevención o tratamiento de enfermedades crónicas. Sus actividades biológicas dependen de la estructura incluyendo el número y posición de grupos carboxilo, enlace hidrógeno intramolecular, la estereoisomería y la presencia de un doble enlace. Por esta razón, para aumentar la actividad, muchos análogos se han ido sintetizando [6].

5.1. **RESVERATROL EN LONGEVIDAD**

Para entender cómo se descubrieron los efectos beneficiosos del resveratrol hay que retroceder hasta el año 1999. En este año Kaerberlein y sus colaboradores descubrieron que la proteína Sir2 participaba en los procesos de envejecimiento replicativo de levaduras. El descubrimiento de una molécula que activaba las sirtuinas de los mamíferos y condujo al descubrimiento de que el resveratrol era capaz de prolongar la vida útil de levaduras [6].

La sobreexpresión de Sir2 en las levaduras produce un aumento en el 30% de la vida. También se vio que una sobreexpresión de Sir2 en *Caenorhabditis elegans* y *Drosophila melanogaster* también incrementa la vida. Debido a que Sir2 consume NAD⁺ (intermedio metabólico relacionado con los niveles de nutrientes) se propuso que la enzima Sir2 podría ser la base de la prolongación de la vida por la restricción calórica. Hay estudios en mamíferos que muestran que los homólogos de Sir2 SIRT1 y SIRT3 están implicados en varios beneficios sobre la salud que se atribuyen a la restricción calórica [7].

SIRT1 se ha propuesto como diana central del resveratrol en mamíferos. SIRT1 regula muchos de los procesos celulares como la reparación del DNA, la diferenciación de las grasas, la liberación de glucosa, la sensibilidad a insulina, la oxidación de los ácidos grasos y neurogénesis. Por todo ello, posteriormente se sucedieron los distintos estudios en los que se analizaron todos los mecanismos en los que está implicado el resveratrol en la salud.

5.2. **RESVERATROL EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

El daño oxidativo y las especies reactivas están implicadas en la patogénesis de las enfermedades cardiovasculares. La especie reactiva superóxido puede sufrir una dismutación enzimática por la acción de la SOD o una dismutación no enzimática. El resveratrol parece

aumentar la resistencia al estrés oxidativo por la eliminación del H_2O_2 y la prevención del estrés oxidativo causado por la muerte celular endotelial, de manera que estos efectos cardioprotectores son los desencadenantes de los efectos antioxidantes y antiapoptóticos del resveratrol. El resveratrol también puede inhibir la formil metionil luecil fenilalamina que activa la producción de ROS procedentes de los monocitos. Esto muestra que el resveratrol disminuye el incremento de ROS inducido por la oxidación de las LDL y por los niveles de H_2O_2 en las células aórticas bovinas del músculo liso [8].

Bajas concentraciones de NO se consideran beneficiosas en el sistema cardiovascular ya que provocan una vasodilatación; sólo altas concentraciones de NO tienen efectos negativos sobre dicho sistema [9].

Los grupos aromáticos del resveratrol son los que le dan al resveratrol la función antioxidante, por lo que el resveratrol disminuye el estrés oxidativo producido por la apoptosis celular. De manera que dicho compuesto puede proteger el organismo frente a la aterosclerosis mediante la oxidación de las LDL. Además las plaquetas son las encargadas de generar ROS en el lugar de la lesión aterosclerótica, por lo que el resveratrol inhibiría la producción de ROS y disminuiría la peroxidación lipídica [10].

Los fibroblastos cardíacos regulan la remodelación del miocardio mediante la proliferación, diferenciación y secreción de proteínas de la matriz extracelular. Una activación prolongada de los fibroblastos cardíacos conduce a una fibrosis cardíaca y a una reducción de la función contráctil del miocardio. Esto llevó a estudiar la acción del resveratrol sobre el crecimiento y proliferación de fibroblastos cardíacos y su diferenciación a miofibroblastos hipersecretorios. Los fibroblastos cardíacos tratados con resveratrol mostraron una inhibición de la angiotensina-II por lo que se reduce la proliferación basal y se bloquea el crecimiento y la proliferación de los fibroblastos inducida por la angiotensina-II. La troponina cardíaca es un complejo proteico heterotrimérico que regula la contracción cardíaca, lo cual puede ser una diana para el desarrollo de nuevos fármacos, debido a que el resveratrol modula la interacción entre troponina-C-troponina I [11].

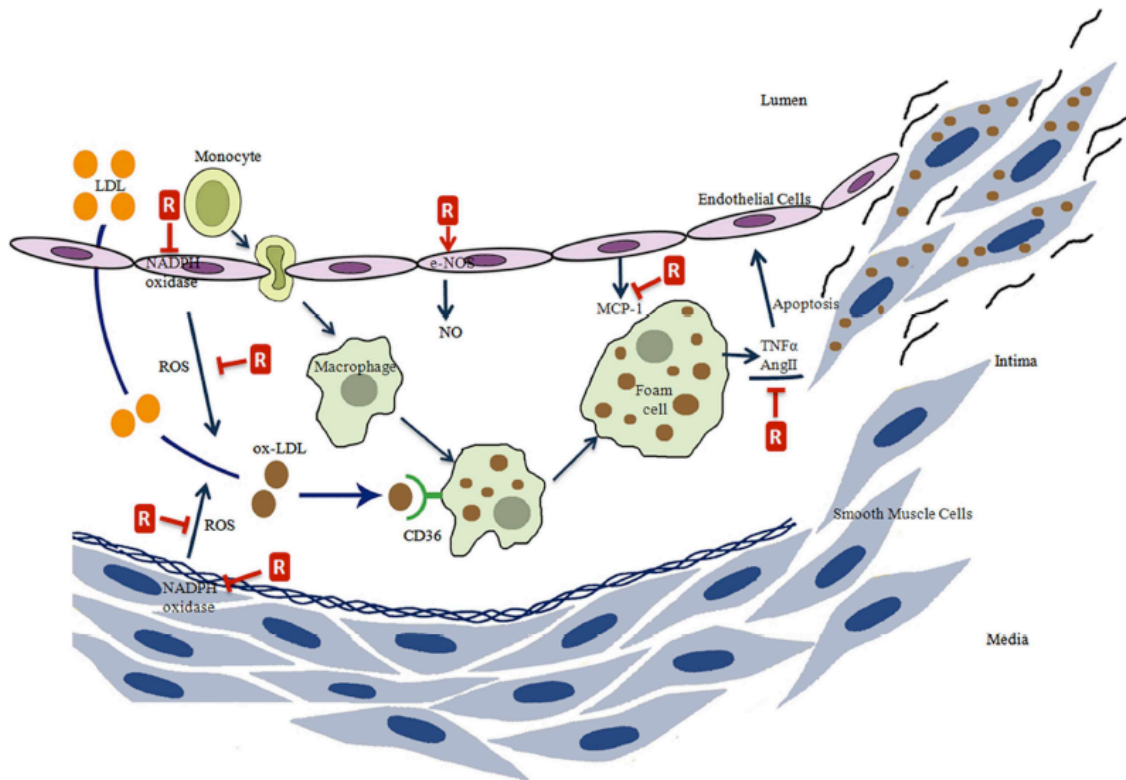
La aterosclerosis resulta de la acumulación de colesterol y triglicéridos en las arterias. En el desarrollo de esta patología, los monocitos se transforman en células espumosas que penetran en el subendotelio. Estas células espumosas se forman debido a la elevada acumulación de lipoproteínas en macrófagos y células del músculo liso.

La peroxidación lipídica y la oxidación de LDL es lo primero que ocurre cuando se produce una lesión aterosclerótica. Se cree que la mayoría de las ROS producidas en la pared del vaso sanguíneo se debe a los macrófagos, pero hay otras células que también las producen como son las células endoteliales, el músculo liso y las células adventicias. Además parece ser que los leucocitos polimorfonucleares (PMN) junto con la producción de especies reactivas contribuyen en el desencadenamiento de un cuadro agudo de enfermedad coronaria. El resveratrol ejerce una fuerte inhibición sobre las ROS producidas por los PMN que previamente han sido estimulados con fMLP. De manera que, el trans-resveratrol interfiere en la liberación de los mediadores inflamatorios mediante la activación de los PMN y la inhibición de la función trombogénica de los PMN, ya que se inhibe su adherencia [12].

La hipercolesterolemia es uno de los riesgos principales en el desarrollo de una enfermedad coronaria, además las ROS están también implicadas en el desarrollo de una aterosclerosis hipercolesterolémica. El resveratrol también mejora la salida del colesterol mediada por la apolipoproteína A1 favoreciendo la unión del ATP al transportador A1 de manera que se reduce la absorción del colesterol o se favorece la captación por los macrófagos [13].

Hay moléculas de señalización como la activación del factor de transcripción NFκB y la adhesión de moléculas como las selectinas, la adhesión a ICAM-1 y quimiocinas como MCP1 que incrementan las especies reactivas en el endotelio. La expresión de moléculas de adhesión y MCP-1 es importante en la adhesión de monocitos y en la migración para formar macrófagos y células espumosas. El resveratrol es un inhibidor de tirosín-quinasa, lo cual inhibe la expresión de ICAM-1 y VCAM-1 mediada por TNF-α. Además inhibe la adhesión de neutrófilos al TNF-α activado.

Las plaquetas son muy importantes en la homeostasis y también en patologías como trombosis, aterosclerosis e inflamación, por lo tanto son puntos clave en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. El resveratrol inhibe significativamente el colágeno, la trombina y el ADP inducidos por la agregación plaquetaria en sujetos sanos. El resveratrol inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP en ausencia de cambios en los niveles séricos de lípidos [14].



Esquema 1. Efectos del resveratrol en el proceso de formación de la placa de ateroma [5].

La suplementación con resveratrol en animales con hipercolesterolemia ha demostrado una modificación positiva en los factores de riesgo cardiovascular incluyendo colesterol, tolerancia a glucosa y presión sistólica. De forma que se ha demostrado que un pretratamiento con resveratrol reduce la incidencia y duración de taquicardias ventriculares y de fibrilación ventricular; además aumentan los niveles de NO y disminuyen los de lactato deshidrogenasa. También se vio que en el grupo de animales en los que había suplementación con resveratrol la concentración de colesterol total y de LDL-colesterol es significativamente menor que en el grupo control; así como la actividad de la HMG-CoA reductasa es menor en el grupo tratado con resveratrol. Con todo ello se vio que el grupo que había tomado resveratrol tenía menos lesiones ateroscleróticas y la presencia de ICAM-1 y VCAM-1 había disminuido en los vasos ateroscleróticos. Por lo tanto, el consumo moderado de vino tinto ha demostrado mejorar el flujo sanguíneo en un 32% después de una isquemia de las extremidades posteriores en ratones hipercolesterolémicos deficientes en ApoE [15].

5.3. RESVERATROL EN CÁNCER

El cáncer es una de las enfermedades más destructivas que existen. Hay numerosos estudios en la literatura médica que muestran el papel de los polifenoles y el resveratrol en cáncer. Especialmente el resveratrol ha demostrado que tiene efectos quimiopreventivos y quimioterapéuticos sobre diferentes tipos de cáncer. El resveratrol es capaz de bloquear la activación de carcinógenos y aumentar su detoxificación a través de la inhibición de enzimas de la fase I (oxidación, reducción e hidrólisis) y II (conjugación y glucuronización) de inducción; además es capaz de modular el ciclo celular e inducir la apoptosis. Otros aspectos importantes del resveratrol son sus efectos antiangiogénicos y el bloqueo de la invasión y metástasis. Además es capaz de hacer más susceptibles a las células tumorales a la quimioterapia.

La apoptosis es una muerte celular programada, que lleva consigo la participación de las células implicadas en la cascada de autodestrucción. La inhibición de la apoptosis conduce a una proliferación celular incontrolada lo que concluye en trastornos autoinmunes y cáncer. Por todo ello, la apoptosis es la mejor defensa del organismo frente al desarrollo del cáncer. Las células tumorales adquieren resistencia a la apoptosis, por ejemplo, por la sobreexpresión de proteínas anti-apoptóticas como Bcl-2, o por una baja expresión de proteínas proapoptóticas como Bax. Ambas proteínas están reguladas por el gen supresor de tumores p53. P53 es un factor de transcripción fundamental en la prevención del cáncer; puede ser alterado por radiación, productos químicos y algunos virus.

El resveratrol es capaz de bloquear la proliferación de una amplia variedad de células tumorales humanas in vitro. Por ejemplo, en cáncer de hígado el resveratrol es capaz de inhibir la invasión de las células del cáncer de hígado y la proliferación de células, debido a que puede disminuir la expresión del factor de crecimiento hepático (HGF) que está implicado en la proliferación de tumores hepáticos y en la invasión de células adyacentes [16].

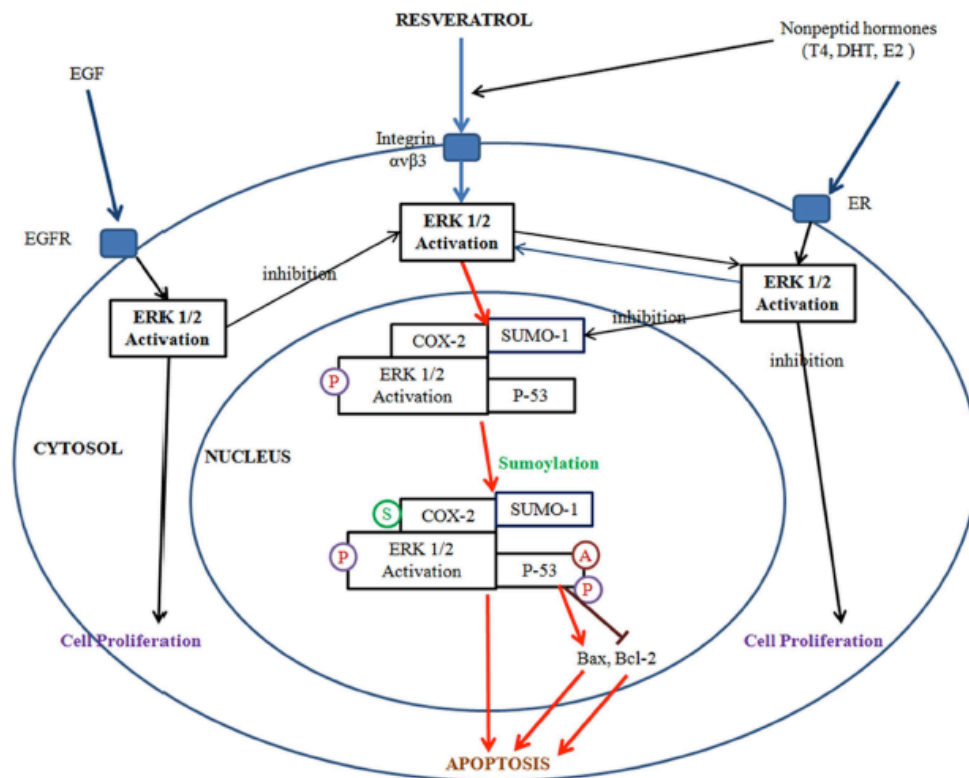
Un estudio examinó los efectos antiproliferativos del resveratrol en dos líneas celular de cáncer hepático, y demostró que el resveratrol sólo inhibe la proliferación celular en células HepG2 p53 positivo, ya que es un factor de transcripción implicado en la prevención del cáncer. Además también se vio que las células tratadas con resveratrol se detienen en la fase G1 del ciclo celular, lo cual está asociado con un aumento en la expresión de p21 y Bax (proteínas proapoptóticas).

El tratamiento con resveratrol promueve la interacción entre Bax y XIAP (inhibidor de las proteínas apoptóticas ligado al cromosoma X) en el citosol y la mitocondria. XIAP es muy importante en la activación y translocación de Bax a la mitocondria. Este proceso no implica a p53 pero requiere una acumulación de Bim y t-Bid (son dos proteínas Bcl-2) en la mitocondria.

Bak es otra proteína que regula la permeabilización de la membrana mitocondrial, pero que no actúa junto con p53, ahora bien tiende a asociarse con Bcl-xL. Por lo tanto, la función proapoptótica de bak permanece suprimida durante la apoptosis inducida por resveratrol. El resveratrol también actúa sobre la cascada de las caspasas, de manera que induce la activación de las mismas provocando la apoptosis de las células cancerosas.

El resveratrol también actúa sobre la transcripción de SIRT1 la cual se ve aumentada. Éste aumento de SIRT1, a su vez, inhibe la expresión y/o actividad de varios oncogenes, lo que trae como consecuencia una proliferación celular reducida, un incremento de la apoptosis y la supresión tumoral [17].

El resveratrol se une a un receptor asociado a la integrina $\alpha_v\beta_3$, lo cual activa la cascada de MAPK (ERK1/2), lo cual induce la apoptosis. El resveratrol activa a MAPK en bajas concentraciones; si hay elevadas concentraciones de resveratrol esta cascada de señalización se inhibe. El resveratrol activa a ERK1/2 en cáncer de próstata, pecho, cabeza, cuello y ovario. La activación de ERK1/2 puede ser bloqueada por cualquier oligonucleótido H-ras o por inhibidores de MAPK kinasa. La activación a corto plazo de MAPK puede dirigir a las células tumorales a la apoptosis. También hay que decir que existen ciertos polipéptidos endógenos como los factores de crecimiento epidérmicos, insulínicos o de fibroblastos están implicados en el desarrollo y progresión de ciertos tipos de cáncer. Estos factores son capaces de activar rápidamente ERK1/2 en varias líneas celulares. EGF inhibe la acción del resveratrol cuando activa a ERK1/2 y cuando induce la apoptosis en cáncer de próstata andrógeno sensible. Estos resultados sugieren que el aumento de los niveles de EGF se opondrían a cualquier acción clínica que pueda tener el resveratrol.



Esquema 2. El resveratrol se une a la integrina $\alpha v \beta 3$ y activa a ERK1/2, lo cual regula la expresión de COX-2 [5].

El resveratrol induce la apoptosis p53 dependiente o p53 independiente. P53 es un oncogén supresor de tumores que se presenta en bajos niveles en células normales. En respuesta a varias situaciones de estrés, como puede ser un daño en el DNA, aumentan los niveles celulares de p53. Esta proteína está involucrada en varios mecanismos de detención del ciclo celular incluyendo apoptosis, la integridad del genoma y la reparación del DNA. El resveratrol induce la fosforilación de p53 en los extremos amino y carboxilo terminar en varias líneas celulares de cáncer humano, así como la acetilación de p53. Estos son mecanismos necesarios para que p53 ejerza su acción proapoptótica. La activación de ERK1/2 está implicada en la fosforilación de la serina de p53 en células cancerígenas [18].

La ciclooxigenasa-2 (COX-2) es una enzima inducida por agentes proinflamatorios, citocinas y factores de crecimiento en procesos inflamatorios y carcinogénesis. COX-2 está asociada con la proliferación celular, diferenciación, apoptosis, angiogénesis, mecanismos invasivos y metástasis. El tratamiento con resveratrol ha demostrado una disminución de la expresión de la COX-2 de una manera dependiente de la concentración, lo que sugiere la participación de

mecanismos antiinflamatorios. Una sobreexpresión de la proteína antiapoptótica BCL-2 se ha asociado con una expresión elevada de la COX-2. Estudios in vivo han demostrado los efectos tumorales inhibitorios del resveratrol en cáncer de mama, esófago, intestino y piel asociado con la capacidad del resveratrol para inhibir a COX-2 [19].

Estudios in vitro e in vivo muestran que el resveratrol es capaz de inhibir la activación de las enzimas hepáticas implicadas en carcinogénesis como CYP1A1 y CYP3A/2, y de inducir las enzimas hepáticas de fase 2 como la quinona oxidoreductasa, UDP-glucuronil-transferasa y glutatión-S-transferasa. Los efectos resultantes de esta acción del resveratrol conlleva una disminución de la exposición de la célula a los carcinógenos debido a la inhibición de los propios carcinógenos y/o a la activación de la detoxificación y eliminación de los carcinógenos. La propiedad más importante del resveratrol en la progresión del carcinoma hepático es su fuerte acción antiinflamatoria y antioxidante.

La actividad antileucémica del resveratrol ha sido estudiada en estudios in vitro e in vivo sobre una línea celular de ratones con leucemia mieloide. Aquí se vio que a pesar de que el resveratrol tiene una actividad antiproliferativa y proapoptótica, el efecto antileucémico que se buscaba sólo se producía en una fracción muy pequeña de los ratones [20].

Para concluir con el tema del cáncer se puede decir que con respecto al tratamiento, el resveratrol ha demostrado potenciar los efectos de la quimioterapia y de la radiación ionizante.

5.4. RESVERATROL EN ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS Y OTRAS ENFERMEDADES

El resveratrol podría ser un componente ideal en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas, ya que ha demostrado que tiene la capacidad de disminuir la neurodegeneración causada por la formación de placas principalmente en la corteza media, el cuerpo estriado y el hipotálamo. El ácido 3-nitropropiónico es un inhibidor del complejo II de la cadena de transporte de electrones lo desencadena la sintomatología de la enfermedad de Huntington. El resveratrol es capaz de mejorar el deterioro cognitivo y motor producido por ésta enfermedad debido a la unión de su actividad inhibitoria y antioxidante junto con la ciclooxigenasa-I [21].

El resveratrol es capaz de modular muchos de los mecanismos implicados en el Alzheimer; ha demostrado reducir los niveles de los péptidos β - amiloide intracelulares y los que se han secretado. El resveratrol no tiene ningún efecto sobre las enzimas productoras de beta-

amiloide pero promueve la degradación de estos péptidos mediante un mecanismo que implica a proteasoma que puede verse inducido por estrés oxidativo [22].

Con respecto a otras enfermedades cabe destacar la acción del resveratrol en la diabetes, ya que ha demostrado poseer efectos hipoglucémicos e hipolipidémicos en ratas con diabetes de tipo 1. Por esta razón, si se tratan a las ratas con resveratrol se favorece la captación de glucosa por los hepatocitos, adipocitos y músculo esquelético, además de estimular la síntesis de glucógeno. La neuropatía diabética es una de las complicaciones microvasculares más severas de esta enfermedad, y una de las principales causas del fallo renal. Hay estudios en ratas que demuestran que si se tratan con resveratrol se reduce significativamente la disfunción renal y el estrés oxidativo [12].

6. CONCLUSIÓN

El vino es uno de los más antiguos bienes de la humanidad y siempre se le han atribuido cualidades terapéuticas por ser beneficioso para la salud. El vino es un líquido que resulta de la fermentación alcohólica del mosto de la uva por acción de las levaduras. Además hay otros microorganismos relacionados con el vino como son las bacterias lácticas y acéticas y los mohos. En la elaboración del vino ocurren dos fermentaciones: la alcohólica en la que se degradan los azúcares del mosto generando etanol, CO₂ y energía, además de otros compuestos secundarios que contribuyen al sabor y aroma del vino; y la maloláctica en la que el ácido málico se transforma en ácido láctico y CO₂, y tiene como objetivo dar estabilidad al vino.

En los años 90 se estudió la asociación entre enfermedad coronaria y consumo de alcohol, lo que se conoce como “paradoja francesa”. Este proyecto mostró que la mortalidad en Francia por patologías coronarias era menor que en los países que participaron en el estudio, y esto era debido al estilo de vida mediterráneo que se sigue en dicho país.

El vino es un líquido que está formado por múltiples compuestos entre los que destacan los polifenoles de los cuales el más importante es el resveratrol. Los efectos beneficiosos del resveratrol se conocieron cuando se descubrió que el resveratrol era capaz de prolongar la vida de las levaduras debido a que activaba las sirtuinas SIRT1 y SIRT3. SIRT1 participa en numerosos procesos celulares, por lo que se ha considerado una diana del resveratrol.

El resveratrol tiene numerosos efectos sobre la salud. Refiriéndose a las enfermedades cardiovasculares este compuesto disminuye el estrés oxidativo producido por la apoptosis ya

que inhibe la producción de ROS y disminuye la peroxidación lipídica, por lo que protege el organismo frente a la aterosclerosis. Además, bloquea el crecimiento y proliferación de los fibroblastos porque inhibe la angiotensina-II, y reduce la absorción del colesterol o favorece la captación por los macrófagos. En cuanto al cáncer, el resveratrol tiene efectos quimiopreventivos y quimioterapéuticos sobre varios tipos de cáncer, ya que bloquea la activación de carcinógenos y aumenta la detoxificación de los mismos mediante la inhibición de enzimas de fase I y II de inducción, y modula el ciclo celular e induce la apoptosis. También tiene efectos sobre enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, ya que es capaz de reducir los niveles de los péptidos β - amiloide, o como la enfermedad de Huntington en la que el resveratrol mejora el deterioro cognitivo y motor de dicha enfermedad. Por último, el resveratrol tiene efectos hipoglucémicos ya que favorece la captación de glucosa y estimula la síntesis de glucógeno, y en casos de diabetes puede reducir la disfunción renal y el estrés oxidativo.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz J., y Ávila J. Todos los vinos del mundo. 6ª Edición. Barcelona: Planeta; 2000.
2. Rodríguez L. El vino y la alimentación. Asociación de Licenciados en Ciencia y Tecnología de los Alimentos de Galicia (ALTAGA). 1998; 2:100-107.
3. Mesas M., Alegre M. The role of the microorganisms in winemaking. Ciencia y Tecnología Alimentaria. 1999. 2:4, 174-183.
4. Giménez R. El consumo de vino y la paradoja francesa. Dpto Nutrición y Bromatología Universidad de Granada.
(http://sancyd.es/backoffice_web/archivos/congresos/rafelgimenez.pdf)
5. Catalgol B., Batirel S., Taga Y. y Kartal N. Resveratrol: French paradox revisited. Frontiers in pharmacology. 2012. 3: 1-18.
6. Sameer S. Kulkarni, Carles Cantó. The molecular targets of resveratrol. Biochimica et biophysica acta. 2015. 1114-1123.
7. Khushwant S., Basil P. Lifespan and healthspan extensión by resveratrol. Biochimica et Biophysica acta . 2015. 1209-1218.
8. Ungvari Z. et al. Resveratrol increase vascular oxidative stress resistance. American Journal of Physiology: Heart and circulatory physiology. 2007. 292: H2417-H2424.

9. Wallerath et al. Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin present in red wine, enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2002. 106: 1652-1658.
10. Olas B. And Wachowicz B. Resveratrol and vitamin C as antioxidants in blood platelets. *Thrombosis Research*. 2002. 143-148
11. Pineda-Sanabria S.E., Robertson I.M., and Sykes B.D. Structure of trans-resveratrol in complex with the cardiac regulatory protein troponin C. *Biochemistry*. 2011. 50: 1307-1320.
12. Artero A., Artero A., Tarín J.J., and Cano A. The impact of moderate wine consumption on health. *Maturitas*. 2015. 3-13.
13. Berroguí H., Grenier G., Loued S., Drouin G., and Khalil A. A new insight into resveratrol as an atheroprotective compound: inhibition of lipid peroxidation and enhancement of cholesterol efflux. *Atherosclerosis*. 2009. 207: 420-427.
14. Wang Z., Zou J., Huang Y., Cao K., Xu Y., and Wu J.M. Effect of resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Chinese Medical Journal*. 2002. 115: 378-380.
15. Lefevre J. Et al. Moderate consumption of red wine (cabernet sauvignon) improves ischemia-induced neovascularization in ApoE-deficient mice: effect on endothelial progenitor cells and nitric oxide. *FASEB*. 2007. 21: 3845-3852
16. Kundu J.K., and Surh Y.J. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives. *Cancer Letters*. 2008. 269: 243-261.
17. Gogada R., Prabhu V., Amadori M., Scott R., Hashmi S., Chandra D. Resveratrol induces p53-independent, X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP)- mediated Bax protein oligomerization on mitochondria to initiate cytochrome c release and caspase activation. *The Journal of Biological Chemistry*. 2011. 286: 28749-28760.
18. Lin H., Tang H. Y. Davis F.B., and Davis P. J. Resveratrol and apoptosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011. 1215: 79-88
19. Bishayee A. Cancer prevention and treatment with resveratrol: from rodent studies to clinical trials. *Cancer Prevention Research*. 2009. 2: 409-418
20. Gao X., Xu Y. X., Divine G., Janakiraman N., Chapman R.A., and Gautam S. C. Disparate in vitro and in vivo antileukemic effects of resveratrol, a natural polyphenolic compound found in grapes. *Journal of Nutrition*. 2002. 132: 2076-2081

21. Kumar P., Padi S., Naidu P. S, and Kumar A. Effect of resveratrol on 3-nitropropionic acid-induced biochemical and behavioural changes: possible neuroprotective mechanisms. *Behavioural Pharmacology*. 2006. 17: 485-492.
22. Marambaud P., Zhao K., and Davis P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005. 280: 37377- 37382.