



FIGURA 1. Uva. Foto: B. Vanaclocha

Juan José Valverde Iniesta ^a
Bernat Vanaclocha ^b

^a Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Máster de Fitoterapia, IL3 - Universidad de Barcelona

Dirección de contacto:

Juan José Valverde Iniesta
odiseajj@gmail.com

Resveratrol y cáncer

Resumen

El resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-estilbeno) es un polifenol natural que se encuentra en pequeñas cantidades en el vino tinto y la uva. Un gran número de estudios preclínicos (*in vitro* y en modelos animales) publicados en los últimos veinte años han mostrado que el resveratrol puede tener acciones beneficiosas para la salud (cardiovasculares, metabólicas, neurológicas, protectoras frente al envejecimiento), aunque la aplicabilidad clínica de estos hallazgos no está completamente demostrada. En el año 1997 se publicó la primera investigación preclínica sobre la actividad antitumoral del resveratrol en las fases de iniciación, promoción y progresión neoplásica. En este trabajo, se revisan los principales problemas para una aplicación eficaz y segura del resveratrol en la quimioprevención o el tratamiento del cáncer, a partir del estudio de sus múltiples mecanismos de acción, su farmacocinética (dosis y biodisponibilidad), y de los hallazgos de los estudios clínicos publicados en pacientes con cáncer y en personas sanas o con riesgo aumentado de enfermedad.

Palabras clave

Resveratrol, cáncer, farmacodinámica, farmacocinética, quimioprevención, estudios clínicos.

Resveratrol e cancro

Resumo

O resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-estilbeno) é um polifenol natural encontrado em pequenas quantidades no vinho tinto e nas uvas. Um grande número de estudos pré-clínicos (*in vitro* e em modelos animais) publicados nos últimos vinte anos mostrou que o resveratrol pode ter muitas ações benéficas para a saúde (cardiovasculares, metabólicas, neurológicas, protetoras contra o envelhecimento), embora a aplicabilidade clínica desses efeitos não esteja totalmente demonstrada. Em 1997, foi publicada a primeira investigação pré-clínica sobre a atividade antitumoral do resveratrol em fases de iniciação, promoção e progressão neoplásica. Neste trabalho fez-se uma revisão dos principais problemas para a aplicação efetiva e segura do resveratrol em quimioprevenção ou no tratamento do cancro, com base no estudo dos seus múltiplos mecanismos de ação, da sua farmacocinética (dose e biodisponibilidade) e nos dados de ensaios clínicos publicados em pacientes com cancro e em pessoas saudáveis ou com risco elevado de doença.

Palavras-chave

Resveratrol, cancro, farmacodinâmica, farmacocinética, quimioprevenção, ensaios clínicos.

Introducción

El resveratrol (RV) es el 3,5,4'-trihidroxi-estilbeno. Los estilbenos son polifenoles naturales derivados del 1,2-difeniletileno, que pueden encontrarse en dos formas isoméricas: *cis*- (*Z*) y *trans*- (*E*). El isómero *trans*- del resveratrol es la forma natural más estable y predominante⁽¹⁾ (FIGURA 2).

El RV fue aislado por primera vez por Michio Takaoka en el año 1939 a partir de las raíces del eléboro blanco (*Veratrum grandiflorum* (Maxim. Ex Miq.) O. Loes.), una planta perenne que contiene algunos alcaloides esteroides altamente tóxicos^(2,3). Encontramos RV en más de 70 especies vegetales y sus productos derivados: la piel de la uva roja, la semilla de la uva, el vino tinto, los cacahuetes, los pistachos, algunas bayas (arándanos, frambuesas y moras), el cacao y el coco⁽⁴⁻⁷⁾. En las fuentes naturales, el RV puede encontrarse como glucósido (piceído o polidatina) y como aglicón libre, en las formas isoméricas *cis*- o *trans*-⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En la medicina tradicional ayurvédica, se ha empleado durante más de 2000 años en diferentes preparaciones (*darak-chasava*, *manakka*). Se considera el principal constituyente activo de la raíz de la centinodia de Japón (*Reynoutria japonica* Houtt., sinónimos: *Polygonum cuspidatum* Siebold

Resveratrol and cancer

Abstract

Resveratrol (3,5,4'-trihydroxy-stilbene) is a natural polyphenol found in small amounts in red wine and grapes. A large number of preclinical studies (*in vitro* and in animal models) published in the last twenty years have shown that resveratrol may have many beneficial actions for health (cardiovascular, metabolic, neurological, protective against aging), although clinical applicability of these findings is not fully demonstrated. In 1997, it was published the first preclinical research on the antitumor activity of resveratrol in the stages of initiation, promotion and neoplastic progression. In this review, we discuss the main problems for effective and safe application of resveratrol in chemoprevention or treatment of cancer, based on the study of its multiple mechanisms of action, its pharmacokinetics (dose and bioavailability), and the findings in published clinical trials in cancer patients and in healthy people or with increased risk of disease.

Keywords

Resveratrol, cancer, pharmacodynamics, pharmacokinetics, chemoprevention, clinical trials.

et Zucc., Fallopia japonica (Houtt.) Ronse Decr.) (FIGURA 3), empleado en China y Japón para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, dermatitis y alergias^(2,5,11).

El RV actúa en las plantas como una fitoalexina con acción protectora frente a diversos estímulos nocivos ambientales físicos, químicos o infecciosos⁽¹¹⁻¹⁴⁾. La cantidad de RV en el vino tinto depende de la variedad de uva y de las condiciones climáticas locales, del tipo de cultivo y, sobre todo, de la duración del proceso de fermentación de la piel de la uva^(6,7). Se han detectado valores de *trans*-RV entre 1-15 mg/litro de vino tinto, sin que ninguna variedad de uva o región pueda destacarse con claridad por su mayor contenido^(6,15,16). El nivel del glucósido (*trans*-piceído) puede ser hasta tres veces superior al de *trans*-RV^(15,17).

La popularidad del RV surgió con la publicación en 1987 de la denominada "paradoja francesa"^(18,19), donde se atribuía la baja mortalidad cardiovascular en algunas regiones del sur de Francia al consumo regular de vino tinto. El bajo contenido de RV en el vino, junto con la presencia de otros polifenoles que podrían actuar en sinergia (las uvas contienen más de 1600 compuestos químicos diferentes), sugieren que este efecto no puede atribuirse en exclusiva al RV⁽²⁰⁻²³⁾.

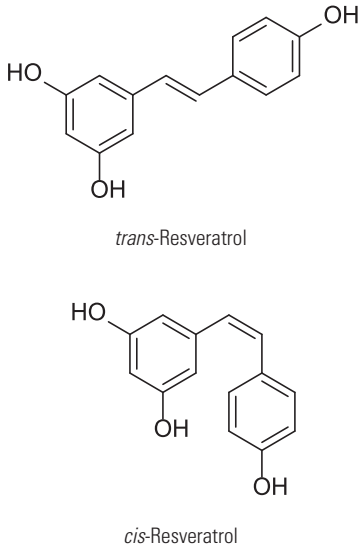


FIGURA 2. Estructuras del *trans*- y *cis*-resveratrol.

Casi toda la información sobre los múltiples efectos biológicos del RV hasta el año 2010 procede de la investigación *in vitro* o en modelos experimentales en animales ⁽²⁴⁻³⁰⁾. Estos sorprendentes efectos biológicos iniciales dieron lugar a un aumento en la popularidad de la molécula y a un rápido incremento descontrolado de su consumo como suplemento dietético o cosmético, en diferentes tipos de extractos con amplios rangos de dosis (entre 0,2-1000 mg), asociado con frecuencia a otros “nutracéuticos” (moléculas naturales de los alimentos con efectos beneficiosos para la salud) ^(31, 32).

La actividad antitumoral del RV fue comunicada por primera vez por Jang *et al.* en el año 1997 sobre un modelo de cáncer en la piel del ratón ⁽²⁵⁾. Desde entonces, un número creciente de publicaciones han confirmado los efectos inhibidores del RV sobre el crecimiento tumoral en modelos animales *in vivo* con diferentes neoplasias (mama, próstata, pulmón, colon, hígado, piel). El RV actúa en las fases de iniciación, promoción y progresión neoplásica, a través de un efecto pro-apoptótico, antiproliferativo, antiinflamatorio, antiangiogénico e inhibidor de las metástasis ⁽³²⁻³⁹⁾.

Los primeros estudios clínicos del RV, desde el año 2003, exploraron las propiedades farmacocinéticas en voluntarios sanos. A partir del año 2011, aumentaron los estudios sobre los efectos del RV en personas sanas y enfermos con diferentes patologías (cardiovascular, diabetes, obesidad y

cáncer) ^(31, 40-42). Un 11% del total de la investigación clínica actual publicada sobre el RV se ha realizado en enfermos oncológicos ⁽²⁰⁾.

Farmacodinámica: acciones y mecanismo de acción frente al cáncer

La primera investigación sobre el efecto antitumoral del RV fue publicada en el año 1997 por el equipo de John M. Pezzuto ⁽²⁵⁾. En este trabajo, se demostró la actividad inhibidora del RV sobre cultivos celulares en las tres fases de la carcinogénesis: iniciación (acción antioxidante, antimutagénica e inductora de enzimas fase II detoxificantes), promoción (inhibición de la ciclo-oxigenasa COX-1) y progresión (inducción de la diferenciación en células humanas de leucemia promielocítica). Además, el RV inhibió el desarrollo de las lesiones preneoplásicas en un cultivo de células tumorales de la glándula mamaria de ratón, y redujo la incidencia de tumores quimio-inducidos en la piel del ratón entre un 50-88% (con un efecto dependiente de la dosis, rango de 1-25 μ M).

Desde entonces, un gran número de publicaciones han estudiado los efectos antineoplásicos y los múltiples mecanismos de acción del RV frente al cáncer. Los estudios *in vitro* con líneas celulares de cáncer humano y los mo-



FIGURA 3. *Reynoutria japonica* Houtt. Foto: Frank Vincentz (licencia CC).

delos animales abarcan las localizaciones tumorales más frecuentes: colon, esófago, estómago, hígado, páncreas, próstata, vejiga, mama, endometrio, leucemia, linfoma, mieloma, melanoma, glioma, meduloblastoma, tiroides, osteosarcoma y retinoblastoma ^(31, 32, 43, 44).

El principal problema de las investigaciones *in vitro* es que se han realizado con una exposición celular a altas concentraciones micromolares de RV (entre 5-100 μM) ⁽⁴⁵⁾. Aunque algunos estudios *in vivo* en modelos animales han mostrado actividad biológica a concentraciones menores (entre 0,02-2 μM), en condiciones fisiológicas y con dosis tolerables no se alcanzan habitualmente unas concentraciones de RV libre superiores a 1 μM ⁽⁴⁶⁾.

Otro inconveniente en algunos estudios *in vitro* es que los periodos de exposición de los cultivos celulares al RV suelen ser cortos (menores de 96 horas), cuando es probable

que algunas de las acciones moleculares del RV, sobre todo con bajas concentraciones, requieran periodos más prolongados de tiempo para ser efectivas ^(45, 47).

Los efectos antitumorales del RV y sus mecanismos de acción moleculares se han documentado con gran consistencia en múltiples estudios preclínicos ^(31, 39, 48-53) (FIGURA 4). Estos estudios han determinado que el RV es una molécula con una gran actividad antineoplásica por su mecanismo de acción sobre diferentes dianas moleculares relacionadas con el proceso de la oncogénesis: proteínas reguladoras del ciclo celular y de la apoptosis, factores de crecimiento y vías celulares de proteín-cinasas, factores de transcripción nuclear, moléculas de adhesión y de extensión a distancia, inhibición de factores angiogénicos, actividad antioxidante y antiinflamatoria, inactivación de tóxicos (inhibición de enzimas fase I y activación de enzimas fase II) ^(1, 35, 36, 44, 54-56).

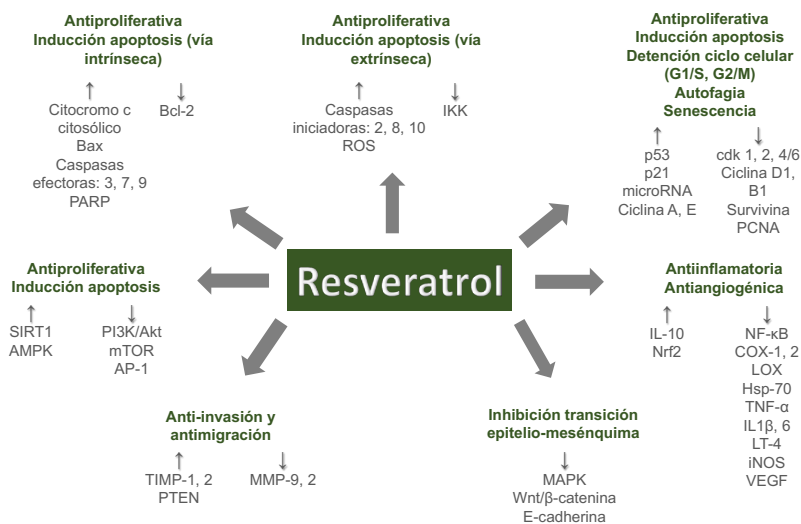


FIGURA 4. Acciones y mecanismos de acción del resveratrol frente al cáncer en los modelos preclínicos. Bax: proteína reguladora de la apoptosis. PARP: polimerasa de poli ADP-ribosa. Bcl-2: proteína reguladora de la apoptosis del linfoma 2 de células B. ROS: especies reactivas de oxígeno. IKK: cinasa reguladora de la activación de NF- κ B. p53: proteína supresora tumoral 53. p21: proteína inhibidora de la cinasa dependiente de ciclina 1A. microRNA: ARN monocatenario regulador de la expresión genética. cdk: ciclina dependiente de cinasas. Survivina: proteína inhibidora de la apoptosis (IAP). PCNA: antígeno nuclear de proliferación celular. SIRT1: sirtuina 1 deacetilasa dependiente de NAD (nicotinamida adenina dinucleótido). AMPK: proteín-cinasa activada por adenosina monofosfato. PI3K: fosfoinositol 3-cinasa. Akt: proteín-cinasa serina/treonina. mTOR: proteína diana de rapamicina en células de mamífero. AP-1: proteína activadora 1, factor de transcripción. TIMP: inhibidor tisular de metaloproteinasas. PTEN: homólogo de fosfatasa y tensina. MMP: metaloproteinasas de matriz. MAPK: proteín-cinasa activada por mitógenos. Wnt/ β -catenina: vía de regulación de la proteólisis de la β -catenina. IL-10: interleucina 10. Nrf2: factor nuclear eritroide tipo 2. NF- κ B: factor nuclear kappa β . COX: ciclooxigenasa. LOX: lipooxigenasa. Hsp-70: proteína de choque térmico 70. TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa. IL1 β , 6: interleucinas 1 beta y 6. LT-4: leucotrienos de la serie 4. iNOS: sintetasa de óxido nítrico inducible. VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

El RV, junto con otros polifenoles naturales de la dieta (gennisteína, curcumina o catequinas), podría revertir los cambios epigenéticos adversos (metilación del DNA, alteración de las histonas) que favorecen la aparición y la progresión del cáncer, así como el aumento de la resistencia a los tratamientos⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾.

La combinación de cisplatino y RV ha actuado de manera sinérgica sobre un cultivo de células de adenocarcinoma de pulmón humano por un mecanismo inductor de la apoptosis y activador de la autofagia⁽⁶¹⁾. El RV ha mostrado también un efecto protector frente a la cardiotoxicidad inducida por la doxorubicina⁽⁶²⁾. En modelos preclínicos, se ha descrito un efecto inmunomodulador del RV sobre la actividad de las células NK⁽⁶³⁾.

La combinación del RV con la radioterapia en un modelo celular de glioblastoma *in vitro* e *in vivo* en el ratón inmunodeprimido tiene un efecto antitumoral sinérgico, con inhibición de la capacidad de regeneración de las células madre tumorales, inducción de la autofagia, promoción de la apoptosis y disminución de la reparación del daño inducido en el ADN por la radioterapia⁽⁶⁴⁾.

En definitiva, el potencial del RV como agente para la prevención o el tratamiento del cáncer se ha considerado por algunos autores como “*la nueva iluminación de la paradoja francesa*”⁽⁶⁵⁾.

Farmacocinética: absorción y metabolismo

El RV tiene una rápida absorción, metabolismo y eliminación. Esta baja biodisponibilidad (< 2%) supone una limitación primordial para trasladar a la clínica los efectos biológicos beneficiosos demostrados en los estudios *in vitro*^(11, 66-68).

La determinación del RV libre y de sus metabolitos conjugados en plasma y orina fue descrita por primera vez por Soleas *et al.* el año 2001, en una muestra de 10 voluntarios sanos, utilizando la cromatografía de gases con espectrometría de masas (GC-MS)^(69, 70). El límite de detección descrito fue de 0,01 ng/mL, y el de cuantificación de 0,1 ng/mL (500 ng/mL equivalen a 2 µM/L)⁽⁷¹⁾. Desde el año 2004, se ha utilizado el método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para disminuir al máximo el límite de detección y de cuantificación.

Los primeros estudios farmacocinéticos utilizaron la hidrólisis enzimática de los metabolitos conjugados para cuantificar el contenido total de RV. Posteriormente, el método más utilizado ha sido la cromatografía líquida con

espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para cuantificar la forma libre y las conjugadas^(67, 72, 73). La comparación de los resultados entre los diferentes estudios es difícil, porque las concentraciones mínimas detectables y las fracciones medidas son distintas (RV libre, diferentes metabolitos, unión a proteínas o LDL, formas *cis*- o *trans*-)⁽⁷⁴⁾. También hay una gran variabilidad en las pautas de administración, vehículos y dosis utilizadas (entre 0,25 mg y 5 g al día, en dosis única o durante varios días-semanas)⁽⁷⁵⁾.

La absorción por vía oral, demostrada por la excreción en orina de los metabolitos después de una dosis marcada radioactiva, es de un 75% de la dosis ingerida, bastante alta para un polifenol con baja hidrosolubilidad⁽⁶⁶⁾. El pico de máxima concentración en plasma se alcanza en los primeros 30 minutos con las dosis más bajas, aunque puede retrasarse hasta 2 h con dosis mayores^(68, 75).

La velocidad de absorción es más lenta si el RV se toma con la comida, pero no se disminuye la absorción total⁽⁷⁶⁾. El contenido graso de la dieta puede retrasar y disminuir la absorción⁽⁷⁷⁾; sin embargo, la absorción del RV no se reduce cuando se toma vino tinto con la comida⁽⁷⁸⁾. La absorción después de una dosis de 1,2 mg es mejor si el vehículo/matriz del RV es una cantidad moderada de vino tinto (250 mL) o zumo de uva^(79, 80). El consumo durante 15 días de 300 mL de vino tinto aumenta los niveles de RV total en plasma hasta 1 µM⁽¹⁶⁾.

La biodisponibilidad aumenta si el RV se ingiere por la mañana, probablemente por la influencia circadiana en la actividad metabólica enzimática⁽⁸¹⁾. La forma micronizada (SRT501) puede tener una mayor biodisponibilidad porque aumenta casi cuatro veces los niveles plasmáticos máximos (de 2,4 a 8,5 µM), retrasa el tiempo para alcanzar dichos niveles (de 1,5 a 2,8 h), acorta la vida media (1,1 h frente a un rango de 3-9 h con la misma dosis no micronizada), y consigue un área bajo la curva casi cinco veces superior^(67, 82).

El pequeño tamaño molecular del RV y su carácter poco polar permite la rápida absorción vía intestinal por un mecanismo de difusión pasiva. Alrededor de un 75% de la dosis oral administrada atraviesa los enterocitos; menos del 2% del RV libre alcanza la circulación sanguínea. Dentro de los enterocitos, el RV es metabolizado rápidamente (en unas 2 horas) mediante conjugación con ácido glucurónico y sulfato⁽⁸³⁾. Esta bio-transformación del RV en metabolitos conjugados puede inhibirse o saturarse con los mayores niveles de dosis⁽⁸⁴⁾.

El piceído o polidatina, la fuente de RV más abundante en la dieta, se absorbe de manera más lenta al hidrolizarse a RV libre en la luz intestinal, o bien ingresa directamente en el enterocito por acción de una proteína transportadora de membrana sodio-glucosa (SGLT1) para después hidrolizarse y liberar RV en el citosol^(73, 85-87).

La captación hepática de RV, donde se siguen produciendo procesos metabólicos de sulfatación y glucurono-conjugación⁽⁸⁸⁾, tiene lugar a través de la circulación portal por difusión pasiva y por un sistema de transporte activo ligado a la membrana del hepatocito^(89, 90).

Se han identificado cerca de 20 metabolitos diferentes del RV en plasma, orina y algunos tejidos⁽³¹⁾. Los metabolitos identificados inicialmente en el plasma o la orina fueron los conjugados glucurónidos^(84, 91), sulfatos^(67, 88), diglucurónidos⁽⁷³⁾, disulfatos y sulfato-glucurónidos^(83, 92, 93). Los sitios de conjugación preferente son los grupos hidroxilo de la posición 3- y 4'.

Los conjugados sulfatados son los metabolitos más abundantes en el plasma y la orina en humanos^(67, 73, 94, 95). Con una dosis de 5 g, el nivel plasmático de RV-3-O-sulfato alcanza los 14 μM ^(67, 94). La conjugación con sulfato ocurre más rápidamente y podría ser la vía primaria de metabolización (al menos un 25% de la dosis)^(66, 71), sobre todo con las dosis mayores, por la mayor facilidad de saturación de las glucuronosil-transferasas⁽⁶⁰⁾. La velocidad de glucurono-conjugación de la forma *cis*- es 5-10 veces más rápida que para la forma *trans*-⁽¹¹⁾. La forma *cis*- supone tan solo un 5% del RV circulante⁽⁹¹⁾.

La glucuronización o sulfatación del RV reduce su permeabilidad a nivel celular y facilita la eliminación por aumento de la hidrosolubilidad⁽⁵⁾. Sin embargo, estos metabolitos también podrían ser formas bioactivas del RV⁽⁹⁶⁻¹⁰⁰⁾, o fuentes de liberación tisular de RV libre por acción de las sulfatasas o glucuronidasas locales^(71, 75, 91, 101, 102).

Otros metabolitos, como los derivados simples o conjugados dihidrogenados (saturación del doble enlace de la cadena alifática) o el piceatanol (3,5,3',4'-tetrahidroxi-estilbeno), se producen por fermentación de la flora intestinal^(5, 68, 71, 80, 103-105). Estos metabolitos de origen intestinal también pueden alcanzar la circulación y actuar sobre los tejidos diana; junto con otros derivados polares no bien caracterizados, constituyen hasta el 50% del total de los metabolitos recogidos en la orina^(66, 79, 80, 106).

Después de la administración oral de una dosis radioactiva de RV marcada con ¹⁴C, la concentración plasmática

máxima tiene un curso bifásico, con un aumento 1 hora y 6-8 horas después, lo que no ocurre con la administración por vía intravenosa⁽⁶⁶⁾. Esto se explicaría por la rápida metabolización inicial en el intestino e hígado, y el efecto posterior del ciclo entero-hepático por recirculación biliar de los metabolitos conjugados que son hidrolizados en el intestino^(68, 104). Este curso bifásico también se ha observado en otros estudios^(67, 80, 107).

Existen grandes diferencias farmacocinéticas interindividuales, con una variabilidad descrita en los diferentes estudios entre el 40-400% para C_{max} y AUC⁽⁷⁴⁾, más marcada con las dosis mayores y sin relación con la edad o el género⁽¹⁰⁸⁾. Estas diferencias podrían explicarse por la distinta sensibilidad de los métodos de detección, las fracciones cuantificadas (libre, metabolitos conjugados, formas *cis*- o *trans*-), los polimorfismos enzimáticos y, en especial, por la diversidad en la actividad de la microflora intestinal^(66, 67, 72, 74, 78, 81, 102, 105, 109).

Como el RV es poco soluble en agua, la mayoría de la fracción libre y hasta un 50% de los metabolitos en plasma circulan unidos a proteínas^(73, 110), lipo-proteínas^(72, 111) y hemoglobina^(68, 89, 112). La determinación del nivel de RV en sangre total recupera hasta un 75% del RV asociado a la fracción celular circulante que no se detecta al medir los niveles en plasma⁽¹¹³⁾.

Un indicador de la distribución tisular de una molécula es el volumen de distribución aparente (VD). Después de la administración de una dosis de 0,2 mg intravenosa, el VD del RV es de 1,8 L/kg, lo que indica una gran distribución extravascular debido a su pequeño tamaño molecular y a su carácter lipofílico⁽⁷¹⁾. El gran VD del RV implica que gran parte de esta molécula se distribuye por las membranas celulares y los tejidos lipofílicos. Es posible que los niveles plasmáticos "visibles" en realidad infraestimen la cantidad de RV contenida en la fracción celular "escondida", que es la importante para conseguir un efecto sobre los receptores o las dianas celulares⁽⁶⁸⁾. No se han encontrado receptores celulares específicos para el RV⁽⁷¹⁾.

En el trabajo de Patel *et al.*⁽⁹²⁾, el primero en valorar los niveles tisulares del RV en humanos, se cuantificaron los niveles de RV libre y de seis metabolitos conjugados (no se valoraron los metabolitos dihidrogenados) en la mucosa del colon normal y tumoral de pacientes sometidos a resección quirúrgica de un cáncer de colon. Se encontró una gran variabilidad en las diferentes muestras del mismo paciente y entre distintos pacientes. Los mayores niveles tisulares de

RV libre se localizaron en el tejido normal del colon derecho proximal al tumor: 19 y 674 μM con las dosis respectivas de 0,5 y 1 g durante 8 días (8 y 94 μM en el tumor). Los niveles plasmáticos de RV libre fueron indetectables. El metabolito plasmático más abundante fue el conjugado sulfo-glucurónico, con niveles de 13 y 22 μM después del tratamiento con 0.5 y 1 g de RV, respectivamente.

El mismo equipo de investigadores de la Universidad de Leicester (Reino Unido) ha publicado otro estudio más reciente⁽¹⁰⁷⁾ donde se miden los niveles tisulares en muestras de pacientes con cáncer de colon después del tratamiento durante una semana con dosis diarias de RV de 5 mg y 1 g. Aunque hubo una gran variabilidad interindividual, se encontraron concentraciones tisulares de RV (y de sus metabolitos en un paciente estudiado, el más abundante el 3-sulfato) similares en el tejido normal y tumoral, mayores en la capa mucosa que en la muscular y en el lado derecho del colon. El rango de niveles tisulares cuantificados de RV total en el tejido tumoral fue de 0,04-8 μM con la dosis de 5 mg, y de 3-376 μM con 1 g.

Howells *et al.*⁽⁸²⁾, encontraron una gran variabilidad interindividual al medir los niveles tisulares de RV libre (sin

incluir los metabolitos) en las metástasis hepáticas y el hígado normal de pacientes con carcinoma de colon tratados con cirugía, después de dos semanas de tratamiento con 5 g al día de RV micronizado (SRT501). Se objetivaron niveles tisulares 4,8 μM en las metástasis y 1,8 μM en el tejido hepático normal.

La excreción del RV es rápida y preferente por vía renal, entre un 55-85% a las 4-12 h⁽⁶⁶⁾. La excreción en heces es variable, entre un 3-35%⁽⁶⁶⁾. A las 72 h de una dosis única finaliza la excreción en orina y heces^(66, 67, 104). No se han encontrado diferencias en los metabolitos detectados en la orina y las heces⁽⁶⁸⁾.

Después de una dosis oral de RV con marcaje radioactivo, se recupera entre un 70-98% de la radioactividad en orina y heces⁽⁶⁶⁾, superior a las cifras detectadas con otros métodos (25-52%)⁽⁷³⁾, lo que parece indicar que existen otros metabolitos del RV aún no identificados⁽⁶⁸⁾. Es decir, aún desconocemos el destino final de un 2-30% del total del RV administrado⁽⁶⁸⁾.

En la FIGURA 5 se resume la farmacocinética del resveratrol.

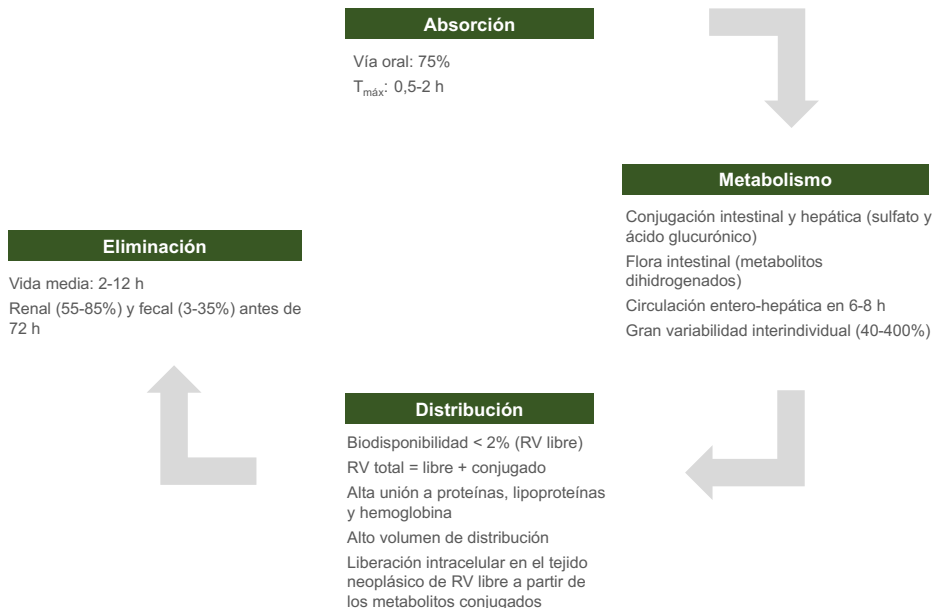


FIGURA 5. Farmacocinética del resveratrol (RV). T_{máx}: tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima.

El problema de la dosificación

La mayor dosis diaria de RV utilizada en ensayos clínicos de manera repetida con un perfil aceptable de tolerancia es la de 1 g^(92-94, 114). Con esta dosis, no se alcanza el nivel en plasma de 5 µM de RV libre que ha demostrado actividad inhibitoria de la carcinogénesis en la mayoría de los modelos *in vitro*. Sin embargo, la concentración de los principales metabolitos conjugados sulfatados y glucurónidos del RV sí alcanza estos niveles, incluso en los tejidos, por lo que una cuestión importante es reconocer si estos metabolitos pueden tener alguna actividad biológica.

Los derivados sulfatados y glucurónidos del RV han mostrado actividad biológica *in vitro*^(96, 97, 99). Se ha comprobado que la absorción oral en ratones del RV-sulfato depende de la hidrólisis para generar RV libre⁽⁹⁸⁾. Además, en líneas celulares de cáncer de colon humano (no en células normales), los metabolitos sulfatados del RV se hidrolizan a RV libre intracelular (con diferente eficacia, según la expresión de transportadores específicos de membrana) e inducen fenómenos de autofagia y senescencia que cesan cuando se añade un inhibidor de las sulfatasas⁽⁹⁶⁾. Todo ello sugiere que el RV puede alcanzar los tejidos diana en una forma estable, a nivel intracelular, conjugada con sulfato, desde donde se va liberando, y que esta fuente indirecta de RV puede ser más importante para la actividad *in vivo* que el propio RV libre no metabolizado⁽¹¹⁵⁾.

Las dosis menores de RV, en el rango de las que se ingieren con la dieta (250 mL de vino tinto contienen 1,25 mg de RV) se han utilizado en estudios farmacocinéticos y han mostrado actividad en algunos modelos *in vitro*⁽⁴⁵⁾. En los estudios con ratones y ratas, las dosis que reducen el riesgo de cáncer de colon en los modelos experimentales son equivalentes a unas dosis en humanos de entre 2-300 mg⁽³²⁾. Es posible que el efecto quimiopreventivo del RV pueda ejercerse con las dosis menores mantenidas durante el prolongado proceso de la carcinogénesis. Diferencias individuales en la respuesta a estas dosis pueden depender de factores genéticos o epigenéticos, del estilo de vida y del estado de salud individual, así como de la disposición genética del tipo de cáncer sobre el que actuemos⁽¹¹⁵⁾.

Frente al paradigma de la utilización de dosis altas para provocar el máximo de muerte celular de manera aguda, el paradigma de las dosis menores (dietéticas) busca un efecto mantenido en los estadios precoces de la oncogénesis (con menos alteraciones genéticas y antes de que se manifieste una mayor heterogeneidad e inestabilidad

molecular). Así como el efecto de inducción de la apoptosis se ha descrito con altas concentraciones de RV (en torno a 10 µM), dosis menores inducen un efecto antiproliferativo mediante los fenómenos de autofagia a corto plazo y de senescencia celular con una exposición más prolongada⁽¹¹⁵⁾. Al revisar los efectos dosis-dependientes del RV en relación con sus beneficios para la salud (tanto en animales como en humanos), se ha comprobado que las bajas dosis de RV pueden ser útiles para mantener la salud, mientras que las dosis mayores provocan la muerte celular por un efecto pro-apoptótico⁽¹¹⁶⁾.

Eficacia frente al cáncer en estudios clínicos: pacientes con cáncer

Nguyen *et al.* publicaron en el año 2009 el primer estudio sobre el efecto del RV en pacientes con cáncer de colon⁽¹¹⁷⁾. En muestras de tejido sano y tumoral obtenidas del mismo enfermo, se valoró la acción sobre la vía de señalización celular Wnt, después de 14 días de tratamiento con dosis bajas de RV y quercetina, o polvo de uva obtenido por liofilización (con 13,6 ppm de RV) (TABLA 1). No se encontraron efectos sobre el tejido tumoral, lo que podría significar una mayor acción quimiopreventiva que antitumoral del RV a bajas dosis. El mayor efecto sobre la mucosa colónica sana se obtuvo con la dosis de 80 g de polvo de uva. Los autores sugieren una sinergia entre el RV y los otros constituyentes químicos del polvo de uva y de la dieta (que no fue controlada durante el estudio)^(117, 118).

Las dosis diarias de 0,5-1 g de RV administradas durante 8 días reducen un 5% la proliferación celular en muestras de cáncer de colon⁽⁹²⁾ (TABLA 1). En este estudio publicado por Patel *et al.*, se encontró una gran variabilidad inter-individual en los niveles tisulares de RV y cuatro de sus metabolitos conjugados con sulfato o ácido glucurónico (no se cuantificaron los derivados dihidrogenados), aunque estos niveles se consideran suficientes para que el RV pueda ejercer una acción quimiopreventiva local.

El estudio de Howells *et al.*⁽⁹²⁾ valoró el efecto apoptótico (aumento del 39% de la actividad de caspasa 3) y los niveles de RV libre en muestras de metástasis hepáticas de pacientes con cáncer de colon después del tratamiento durante dos semanas con una dosis diaria de 5 g de RV micronizado (SRT501) (TABLA 1). En uno de los seis pacientes analizados, los niveles tisulares hepáticos de RV fueron indetectables. En los cinco pacientes restantes, los niveles en el tejido tumoral (4,8 µM) fueron más de dos veces superiores a los del tejido normal (1,8 µM). No se encontra-

Autor, año (ref.)	Muestra (H/M)	Tipo de estudio	Tratamiento	Marcador (método)	Resultados	Seguridad
Cai <i>et al.</i> , 2015 ⁽¹⁰¹⁾	24 Cáncer de colon	Abierto, no aleatorizado, dos ramas de tratamiento con una rama placebo	5 mg ¹⁴ C-RV/d, 7 d 1 g + 5 mg ¹⁴ C-RV/d, 7 d Placebo	Supresión tumoral, autofagia: activación de AMPK (WB) en tejido tumoral Estrés oxidativo: expresión de NQO1 (WB)	Sin diferencias en AMPK respecto al grupo placebo (16p) Activación de AMPK y aumento de autofagia con la dosis baja en el cultivo de células tumorales implantadas a ratones inmunodeprimidos (3p) Mayor expresión NQO1 con la dosis baja (23p)	
Howells <i>et al.</i> , 2011 ⁽⁶²⁾	9 (6/3) Cáncer de colon con metástasis hepáticas	Fase I, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego	5 g RV micronizado (SRT501) (6p) Dosis diaria, 14 d	Vía de apoptosis: caspasa 3 (IHC) en tejido hepático normal y tumoral	Aumento del 39% de caspasa 3 en metástasis hepáticas comparado con placebo Sin cambios en otros marcadores de proliferación celular y apoptosis	Ningún EA grave 5/6 (83%) diarrea 2/6 (33%) erupción piel
Nguyen <i>et al.</i> , 2009 ⁽¹¹⁷⁾	8 Cáncer de colon	Fase I, abierto, aleatorizado a cuatro ramas paralelas	3,9 mg RV + 120 mg Q (2 p) 15,5 mg RV + 480 mg Q (1 p) 80 g PU (0,07 mg RV) (3 p) 120 g PU (0,1 mg RV) (2 p) Dosis diarias, 14 d	Expresión de la vía Wnt (qRT-PCR) en tejido normal y tumoral	Inhibición de los genes expresados por la vía Wnt en tejido normal Mayor efecto con la dosis de 80 g PU	
Pátel <i>et al.</i> , 2010 ⁽⁶²⁾	20 (9/11) Cáncer de colon	No aleatorizado, abierto, dos ramas paralelas, análisis ciego	0,5 g RV (10 p) 1 g RV (10 p) Dosis diarias por la tarde, 8 d	Proliferación celular: Ki-67 (IHC) en tejido normal y tumoral	Reducción de Ki-67: 5% en tejido tumoral y 7% en tejido sano	Sin EA, buena tolerancia
Popat <i>et al.</i> , 2013 ⁽¹¹⁹⁾	24 Mieloma múltiple en recaída o progresión	Fase II, no aleatorizado, dos ramas de tratamiento	5 g RV micronizado (SRT501) Dosis diaria después del desayuno, 20 d, cada 21d Bortezomib añadido si progresión	Respuesta tumoral (EGBMT)	EE: ITT 13%, ITT-M 69% RT (+B): ITT 8%, ITT-M 22% MTP: 2.8 meses	EA frecuentes: náuseas (79%), diarrea (71%), vómitos (54%), fatiga (46%), anemia (38%) EA graves (54%): hematólogicos (21%), renales (21%), náuseas (13%), infecciones (13%) 1 muerte RPT

AMPK: proteína-quinasa activada por adenosina monofosfato. d: días de tratamiento. EE: enfermedad estable. IHC: inmunohistoquímica. EGBMT: Criterios del Grupo Europeo de Tratamiento de Mieloma. H/M: hombres/mujeres. ITI: análisis por intención de tratamiento. ITT: análisis por intención de tratamiento modificada después de excluir 11 pacientes retirados precozmente del estudio. MTP: mediana de tiempo a la progresión. NQO1: NAD(P)H quinona dehidrogenasa 1. p: pacientes. PU: polvo de uva obtenido por liofilización. Q: quercetina. qRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa a tiempo real. RPT: relación probable con el tratamiento. RT (+B): respuestas totales (en asociación a bortezomib). WB: "immunoblot" o electrotransferencia, "western blot".

TABLA 1. Estudios clínicos de eficacia del resveratrol en pacientes con cáncer.

ron cambios en otros marcadores de proliferación celular o apoptosis en plasma/suero (prostaglandina E_2 , VEGF) o tisulares (IGF-1, Ki67, Akt, GSK3, ERK, JNK, β -catenina, survinina, Bcl-2, Bax o PARP).

El único estudio clínico publicado de valoración de la respuesta antitumoral al RV es el de Popat *et al.* ⁽¹¹⁹⁾. Una muestra de 24 pacientes (edad media de 66 años) con mieloma múltiple en recaída o refractario (al menos a una primera línea de tratamiento) recibió una dosis diaria de RV micronizado (SRT501) de 5 g después del desayuno, durante 20 días, en ciclos de 21 días. Tras dos ciclos, se valoró la respuesta y se añadió bortezomib si había progresión. Trece pacientes no completaron los dos primeros ciclos de tratamiento. La mediana de ciclos administrados fue de dos en monoterapia, y de tres ciclos adicionales en asociación con bortezomib. La actividad antitumoral del RV fue baja (TABLA 1). Los efectos adversos del tratamiento fueron frecuentes y graves, en especial la toxicidad renal, que obligó al cierre precoz del estudio.

En el exhaustivo trabajo de Cai *et al.* ⁽¹⁰⁷⁾, se compara la farmacocinética y los efectos moleculares de una dosis baja de RV (5 mg/día) con otra dosis 200 veces mayor (1 g/día). En un grupo de 20 voluntarios sanos, con una técnica de gran sensibilidad (AMS, espectrometría de masas con acelerador), se detectaron los niveles de RV y de sus metabolitos en plasma, con una diferencia de un factor 200 entre las dos dosis (TABLA 1). En otra muestra de 15 pacientes con cáncer de colon incluida en la misma publicación, después de 7 días de tratamiento con las dosis anteriores, se detectaron niveles tisulares significativos de RV libre y de su metabolito 3-sulfato en la mucosa y la capa muscular del colon, tanto en el tejido sano como en el tumoral (mayor concentración en el lado derecho del colon), aunque con importantes diferencias individuales.

Cai *et al.* ⁽¹⁰⁷⁾ también comprobaron, en un modelo animal de ratón con poliposis de colon (*App^{min}*), que las dosis menores tenían una mayor actividad para la supresión de los adenomas (valorada por un aumento de la activación de AMPK y del marcador de senescencia p21) si los ratones recibían una dieta con alto contenido en grasas. Finalmente, no se encontraron diferencias en la expresión de AMPK en las muestras de tejido tumoral con las dos dosis frente al grupo placebo, lo que se explicó por el probable efecto de activación fisiológica de la AMPK provocado por el ayuno previo a la toma de las muestras tumorales durante la cirugía (TABLA 1). Al cultivar las células tumorales de tres pacientes después de implantarlas en ratones inmunode-

primidos, se comprobó la activación de AMPK y el aumento de la autofagia a bajas concentraciones de RV (0,01-0,1 μ M), con un efecto menor o ausente para las dosis mayores. La expresión de la enzima citoprotectora frente al estrés oxidativo NQO1 fue mayor con la dosis de 5 mg/día. Los resultados de este estudio sugieren que las dosis bajas pueden ser eficaces para la quimioprevención del cáncer de colon, y que es necesario considerar la influencia de los factores relacionados con el estilo de vida o la fisiología individual para una adecuada selección de los tratamientos.

Eficacia frente al cáncer en estudios clínicos: personas sanas o con riesgo aumentado de enfermedad

En un estudio epidemiológico caso-control realizado en la región suiza del cantón de Vaud entre 1993 y 2003 ⁽¹²⁰⁾, se entrevistó a las participantes sobre el consumo de RV en la dieta durante los dos años anteriores al diagnóstico de cáncer de mama o a la inclusión en el estudio. Para calcular la cantidad de RV ingerida, se consideró el consumo de vino tinto, vino blanco y uvas (TABLA 2). La razón de probabilidades ("odds ratio") para cáncer de mama fue menor en los terciles intermedio y superior de la ingesta total de RV. Esta reducción del riesgo se mantuvo con el consumo de RV en las uvas, pero no así para el vino. Las limitaciones del estudio son la validez de la estimación del consumo de RV de manera retrospectiva, y la posible influencia de otros nutrientes o fitoquímicos asociados en la dieta.

Chow *et al.* ⁽⁹⁵⁾, en el único estudio clínico publicado sobre interacción farmacocinética del RV, han valorado el efecto de una dosis diaria de 1 g de RV durante cuatro semanas sobre el sistema enzimático CYP en voluntarios sanos (TABLA 2). Según los autores, los resultados obtenidos (inhibición de 3A4, 2D6 y 2C9, inducción de CYP1A2) podrían constituir uno de los mecanismos preventivos del RV frente al cáncer, al inhibir la activación o contribuir a la detoxificación de las sustancias carcinógenas. Sin embargo, el RV también podría influir en el metabolismo de otros fármacos y aumentar la toxicidad o disminuir la actividad antitumoral de los tratamientos ⁽¹²¹⁾.

El factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1) y su principal proteína de unión (IGFBP-3) regulan el crecimiento y la diferenciación celular, y están relacionados con un aumento del riesgo de aparición de algunos cánceres frecuentes ⁽¹²²⁾. Brown *et al.* ⁽⁹⁴⁾ realizaron un estudio con cuarenta voluntarios sanos para comprobar el efecto del tratamiento durante 4 semanas con dosis crecientes de RV (0,5, 1, 2,5 y 5 g) sobre los niveles en plasma de IGF-1 e IGFBP-3 (TABLA 2).

Autor, año (ref.)	Muestra (H/M)	Tipo de estudio	Tratamiento	Marcador (método)	Resultados	Seguridad
Browni <i>et al.</i> , 2010 ⁽⁶⁴⁾	40 (22/18) Sanos	Fase I, abierto, no aleatorizado, cuatro ramas de tratamiento secuencial	0,5 g RV (10p) 1 g RV (10p) 2,5 g RV (10p) 5 g RV (10p) Dosis diaria por la mañana (7-9 h), 4 semanas	Niveles en plasma de IGF-1, IGFBP-3 (ELISA)	Disminución significativa, mayor con la dosis de 2,5 g (IGF-1), 1 y 2,5 g (IGFBP-3) Sin efecto con la dosis de 5 g	28/42 (67%) con uno o más EA, la mayoría leves EA más frecuentes con dosis 2,5 y 5 g Diarrea 9/42 (21%), 3 moderada, 1 grave Dolor abdominal 7/42 (17%) Náuseas 5/42 (12%) Aumento bilirrubina 6/42 (14%)
Chowi <i>et al.</i> , 2010 ⁽⁶⁵⁾	42 (11/31) Sanos	Abierto, no controlado	1 g RV/d con comida, 4 semanas	Actividad del sistema CYP, enzimas fase II con drogas-prueba en suero/orina (LC-MS/MS); GST, GST- π en linfocitos (ELISA); BD/UGT1A1 en suero	Inhibición de CYP3A4 (33%), 2D6 (70%), 2C9 (171%) Inducción 1A2 (16%) Inducción de GST- π y UGT1A1 si niveles o actividad basal baja	Ningún EA grave 4/42 (9%) diarrea 3/42 (7%) ardor 2/42 (5%) \uparrow apetito 2/42 (5%) alt humor 2/42 (5%) alt menstrual Un abandono por diarrea con la primera dosis
Chow <i>et al.</i> , 2014 ⁽⁶⁶⁾	34 Mujeres sanas post-menopáusicas con alto IMC	Abierto	1 g RV/d con la comida, 12 semanas	Hormonas sexuales en suero: estradiol, estrona, testosterona, (LC-MS/MS); SHBG (ELISA) Niveles en orina de 2-OHE ₁ y 16 α -OHE ₁ (ELISA)	Aumento SHBG Aumento en orina de 2-OHE ₁ y de la relación 2-OHE ₁ /16 α -OHE ₁ SHBG (ELISA)	1/40 (2%) aumento TA G4 (<3 meses) 6/40 (15%) retiradas por EA: 2 piel G3, 1 diarrea G2, 1 alergia G2, 1 estreñimiento G2, 1 diarrea G1 EA más frecuentes: diarrea (30%) y \uparrow colesterol (27%)
Espinoza <i>et al.</i> , 2015 ⁽¹³³⁾	5 (3/2) Sanos	Fase I abierto	MES equivalente a 5,8 mg RV y 262 mg gnetina C al día, durante 4 semanas	Marcadores de estrés oxidativo: CAOP (EM), NPC (EC), 8-OHdG Células inmunes circulantes (CF), GZB (ELISA)	Aumento de CAOP, disminución de NPC y 8-OHdG Aumento de linfocitos NK y de células T reguladoras Disminución de GZB El efecto proliferativo en cultivo de células T se inhibe con las concentraciones altas	1/5 (20%) diarrea leve

TABLA 2. Estudios clínicos de eficacia del resveratrol en personas sanas o con riesgo aumentado de cáncer.

Autor, año (ref.)	Muestra (H/M)	Tipo de estudio	Tratamiento	Marcador (método)	Resultados	Seguridad
Heger <i>et al.</i> , 2012 (126)	12 (5/7) Sanos	Abierto	Comprimidos con: 2 mg RV, 100 mg extracto seco de uva, 50 mg extracto seco de aceite de oliva, 3 mg licopeno, 100 mg vitamina C, 30 mg "bioflavonoides" de cítricos 1 comprimido cada 8h, 5 días	Estabilidad del ADN en linfocitos (SCGE)	Sin cambios en la estabilidad del ADN	
Holcombe <i>et al.</i> , 2015 (130)	30 (9/21) Sanos (no diabéticos)	Fase I, aleatorizado, controlado con tres ramas de tratamiento	150 g uva roja sin semillas 300 g uva roja sin semillas 450 g uva roja sin semillas Ingesta diaria, 2 semanas	Expresión de genes proliferativos y de la vía Wnt en la mucosa del colon (qRT-PCR): ODC1, NLK, cJUN, cMYC, ciclina D1, LEF1, AXIN2, FOXO3, CD133 Proliferación celular en la mucosa del colon: Ki67 (IHC)	Disminución de la expresión de ciclina D1, CD133 y Ki67 Mayor expresión basal de ciclina D1, AXIN2, cMYC y CD133 en el subgrupo de >50 años y en el alto consumo de arginina, con reducción después del tratamiento (significativa para ciclina D1, cMYC y CD133 en >50 años; para ciclina D1 con alto consumo de arginina)	Sin EA
Kjaer <i>et al.</i> , 2015 (132)	66 Varones con síndrome metabólico	Aleatorizado, controlado con rama placebo, doble ciego	150 mg RV 1 g RV Placebo Dosis diarias, dos tomas, durante 4 meses	Tamaño prostático (TC), PSA en suero (EQL), hormonas sexuales en suero: estradiol, estrona, sulfato de estrona, testosterona, androstenediona, DHEA, DHEAS, progesterona, cortisol (LC-MS/MS)	Disminución de androstenediona (24%), DHEA (41%) y DHEAS (50%) con la dosis de 1 g	Sin EA graves
Levi <i>et al.</i> , 2005 (133)	369 casos de cáncer de mama, 602 controles	Epidemiológico, caso-control	RV en la dieta (vino y uvas)	OR/IC95% para cáncer de mama	0,5 (0,3-0,7) para RV total 0,16 mg/d (II) 0,4 (0,2-0,6) para RV total >0,16 mg/d (TS) 0,6 (0,4-0,9) para RV en uvas 0,07-0,13 mg/d (II) 0,5 (0,4-0,8) para RV en uvas >0,13 mg/d (TS)	

TABLA 2. CONTINUACIÓN.

Autor, año (ref.)	Muestra (H/M)	Tipo de estudio	Tratamiento	Marcador (método)	Resultados	Seguridad
Semba <i>et al.</i> , 2014 ⁽¹²⁷⁾	783 (350/433) ≥65 años	Epidemiológico, cohorte prospectiva	RV en la dieta	Metabolitos del RV en orina (LC-MS/MS) Mortalidad global Marcadores de inflamación: PCR, IL-6, IL-1β, TNF-α (ELISA) Prevalencia e incidencia de cáncer	Los metabolitos del RV en orina no se asocian a la mortalidad global, ni a los marcadores de inflamación, ni a la incidencia de cáncer	
Shufelt <i>et al.</i> , 2012 ⁽¹²⁸⁾	36 Mujeres sanas pre-menopausicas	Aleatorizado, controlado, cruzado con dos ramas	237 mL vino tinto (Cabernet Sauvignon) 237 mL vino blanco (Chardonnay) Por la noche, con comida, durante 21 días	Hormonas sexuales en suero (fase media lútea): estradiol, estrona, AD, testosterona total y libre, SHBG, LH, FSH	Con el vino tinto, mayores niveles de testosterona libre, menor SHBG y mayor LH	
Zhu <i>et al.</i> , 2012 ⁽⁸¹⁾	31 Mujeres sanas con riesgo aumentado de cáncer de mama	Aleatorizado, doble ciego, controlado con dos ramas de tratamiento y placebo	5 mg RV 50 mg RV Placebo Dos dosis/día, 12 semanas	Metilación del ADN en 4 genes (CCND-2, p16, ADN RASSF-1α, APC) en muestras de ductoscopia (qMS-PCR) Nivel de PGE ₂ en suero y aspirado del pezón (IEL)	Sin cambios en la metilación del RASSF-1α, APC en muestras de ductoscopia (qMS-PCR) Sin cambios en los niveles de PGE ₂ Correlación entre los niveles en plasma de RV y la disminución de la metilación en RASSF-1α	EA poco frecuentes y leves

16α-OHE1; 16α-hidroxiestrona. 8-OHdG; niveles en orina de 8-oxo-2'-deoxiguanosina. AD: androstenediona. Alt: alteración. APC: gen de la poliposis adenomatosa del colon que codifica una proteína onco-supresora. BD/UGT1A1: bilirrubina directa en suero, relacionada con la actividad de la UDP-glucuronosil-transferasa (UGT) 1A1. CAOP: capacidad antioxidante del plasma. CCND-2: gen que codifica la ciclina D2 específica de G1/S. p16: gen que codifica la proteína supresora p16. CF: Citometría de flujo. CYP: citocromo P450. DHEA: dehidroepiandrosterona. DHEAS: sulfato de dehidroepiandrosterona. El efectos adversos. EC: ensayo colorimétrico. ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas. EMI: ensayo de mioglobina. EOL: electroquimioluminiscencia. FSH: hormona foliculo-estimulante. G: grado de toxicidad 1-4. GST: glutatión S-transferasa en linfocitos. GZB: granzima B en plasma. H/M: hombres/mujeres. IEL: inmunoensayo con luminiscencia. IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1. IGFBP-3: proteína 3 de unión al factor de crecimiento insulínico. IL-1β: interleucina 1β. IL-6: interleucina 6. IMC: índice de masa corporal. LC-MS/MS: Cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem. LEFT: factor linfóide potenciador. LH: hormona luteinizante. MES: extracto etanólico de las semillas de melinjo (*Gnetum gnetum* L.). NK: linfocitos asesinos naturales. NPC: niveles en plasma de proteínas carboniladas. ODC1: ornitina decarboxilasa. NLK: serina/treonina protein-quinasa NLK. OR/IC95%: razón de probabilidades, "odds ratio", e intervalo de confianza del 95%. p: participantes. PCR: proteína C reactiva. PGE₂: prostaglandina E₂. PSA: antígeno prostático específico. qMS-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con cuantificación sensible a metilación. qRT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real. RASSF-1α: gen que codifica la proteína 1 que contiene un dominio asociado a RAS. SCGE: electroforesis en gel de células individuales. SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales. TA: transaminasas. TC: tomografía computarizada. TI: tercil intermedio de ingesta de RV. TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa. TS: tercil superior de ingesta de RV.

TABLA 2. CONTINUACIÓN.

El mayor efecto se obtuvo con la dosis de 2,5 g (niveles de RV libre en plasma de 1,45 μM), sin ninguna acción con las dosis mayores de 5 g (niveles de RV libre en plasma de 4,24 μM). Este efecto inhibitorio (no relacionado directamente con los parámetros farmacocinéticos) sobre el sistema IGF puede contribuir al efecto preventivo frente al cáncer del RV y servir, por tanto, como marcador de eficacia en los estudios clínicos de quimio-prevención. En este estudio, el tratamiento con RV no modificó los niveles circulantes de PGE_2 , ni los niveles leucocitarios de malondialdehído-deoxiguanosina (M1dG), un aducto de DNA resultante del daño celular oxidativo.

La hipermetilación de ciertas zonas del ADN (islas CpG) puede ocurrir en las etapas tempranas de la carcinogénesis ⁽¹²³⁾. En los estudios *in vitro* se ha comprobado que el RV reduce la actividad de las metil-transferasas y favorece la re-expresión de genes onco-supresores, además de inhibir la expresión de PGE_2 y su efecto estimulador sobre la proliferación celular. El trabajo de Zhu *et al.* ⁽⁹¹⁾ valoró el efecto sobre la metilación en cuatro genes relacionados con el cáncer (en muestras obtenidas por ductoscopia) y sobre la expresión de PGE_2 (en suero y muestras de líquido aspirado por el pezón) de las dosis de 5 y 50 mg de RV, administradas dos veces al día durante 12 semanas, en un grupo de mujeres con riesgo aumentado de cáncer de mama (TABLA 2). Los factores de riesgo aumentado de cáncer de mama fueron: familiar de primer grado con cáncer de mama; riesgo Gail > 1,66% de cáncer de mama en 5 años; y/o biopsia de hiperplasia atípica de mama, carcinoma *in situ* o carcinoma invasivo (previamente tratado pero actualmente libre de enfermedad).

No se encontraron diferencias en la metilación de los genes estudiados ni en la expresión de PGE_2 con las dos dosis de RV frente al grupo placebo. Los autores describen una correlación significativa entre la disminución de la metilación en RASSF-1 α con los niveles en suero de RV ($r^2 = 0,14$) y con la menor expresión de PGE_2 en el fluido aspirado del pezón ($r^2 = 0,18$). El estudio no valoró los niveles de RV y sus metabolitos en las muestras de la ductoscopia o en el aspirado del pezón. Casi un tercio de las mujeres tomaron antiinflamatorios no esteroideos durante el estudio.

Un estudio aleatorizado, con ingesta diaria durante 21 días de 237 mL de vino tinto o blanco en secuencia cruzada, ha valorado el efecto sobre las hormonas sexuales en un grupo de 36 mujeres sanas pre-menopáusicas con un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5-30 kg/m^2 (media de 26,3)

⁽¹²⁴⁾. El vino tinto demostró un aumento estadísticamente

significativo de los niveles de testosterona libre (0,64 pg/mL , 11%) y una disminución de la SHBG (5 nmol/L , 9%) (TABLA 2). Aunque la reducción del estradiol no alcanzó la significación estadística, el aumento significativo de la LH en un 27% con el vino tinto sugiere un estímulo hipotalámico en respuesta a una reducción de los niveles estrogénicos. Estos efectos hormonales son compatibles con un efecto de inhibición sobre la aromatasa, lo que podría contribuir a una reducción del riesgo de cáncer de mama. Además del RV ⁽¹²⁵⁾, podrían contribuir a este efecto otros componentes del vino tinto como los dímeros de procianidina B, las flavonas e isoflavonas, y otros polifenoles.

Heger *et al.* ⁽¹²⁶⁾ no encontraron ninguna acción sobre el daño oxidativo en el ADN ni en otros parámetros bioquímicos (LDL oxidada, proteína C reactiva, capacidad total antioxidante) al ingerir tres comprimidos al día de un suplemento dietético, durante 5 días, con una dosis diaria total de 6 mg de RV (TABLA 2). El pequeño tamaño de la muestra, la composición múltiple y la corta duración del tratamiento, así como la falta de un análisis de calidad del producto limitan las conclusiones de este trabajo.

En un estudio epidemiológico con una cohorte prospectiva de 783 habitantes mayores de 65 años seguidos durante 9 años en la región italiana de la Toscana ⁽¹²⁷⁾, no se encontró ninguna relación entre los niveles de metabolitos del RV recogidos en orina de 24 horas ⁽¹²⁸⁾ con la mortalidad global, los marcadores de inflamación, ni la incidencia de cáncer (TABLA 2). Al valorar la ingesta diaria de RV con un cuestionario de alimentación, tampoco se encontró relación con la mortalidad global o la incidencia de cáncer. Puede que las cifras globales de mortalidad y de incidencia de cáncer no sean el mejor indicador para valorar el efecto del RV; además, la muestra de orina analizada fue única durante los nueve años de duración del estudio.

El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo conocidos para el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, probablemente por el aumento de estrógenos producidos por aromatización enzimática en el tejido adiposo. Chow *et al.* ⁽⁹³⁾ han estudiado el efecto de una dosis diaria de 1 g de RV, durante 12 semanas, sobre las hormonas sexuales de un grupo de 34 mujeres sanas post-menopáusicas con $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ (media de 33) (TABLA 2). Aunque no se encontraron cambios en los niveles de estrógenos o testosterona, se detectó un aumento del 10% en el nivel de SHBG, relacionado con una reducción del riesgo de cáncer de mama por disminución de la bioactividad de los estrógenos. Tampoco se encontraron cambios en los niveles de

insulina ni en el peso corporal durante el estudio. En la orina, se detectó una modificación favorable de los niveles hormonales, con un aumento del 73% en la excreción de 2-OHE₁ (actividad mitogénica) y del 84% en la relación 2-OHE₁/16 α -OHE₁, también relacionada en algunos estudios con una reducción del riesgo de cáncer de mama. Además de la inhibición de la aromatasa, el efecto sobre el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP)⁽⁹⁵⁾ podría contribuir a estos efectos.

El RV tiene una actividad inhibitoria sobre la vía Wnt en estudios preclínicos y clínicos⁽¹¹⁷⁾. Esta vía está activada en un 85% de los cánceres de colon esporádicos, por lo que constituye una buena diana molecular para los estudios de quimioprevención de esta neoplasia⁽¹²⁹⁾. El trabajo de Holcombe *et al.*⁽¹³⁰⁾ valoró el efecto sobre la expresión de genes relacionados con la proliferación celular y la vía Wnt en la mucosa colónica de personas sanas después de un suplemento diario de uvas (150-450 g) durante dos semanas (TABLA 2). Los participantes se sometieron a una consulta dietética inicial y a una dieta de bajo contenido en resveratrol, que se mantuvo durante todo el estudio. Aunque la asignación a las tres dosis de uvas fue aleatoria, el análisis de los resultados se hizo de manera agrupada. En las muestras obtenidas por biopsia del colon, se encontró una disminución significativa de la expresión de ciclina D1, CD133 y Ki67. En el subgrupo de mayores de 50 años y con mayor ingesta de arginina, los niveles basales de expresión genética eran mayores, lo que indica un mayor riesgo de carcinogénesis y un mayor beneficio potencial del efecto protector del suplemento de uvas. A este efecto anti-proliferativo e inhibitorio sobre la vía Wnt puede contribuir el RV y el resto de constituyentes químicos de la uva⁽¹³¹⁾.

En una muestra de 66 varones de edad media con síndrome metabólico⁽¹³²⁾, el tratamiento durante 4 meses con una dosis diaria de 1 g de RV (comparado con placebo y con dosis menores de RV) disminuyó los niveles séricos de los precursores androgénicos androstenediona, DHEA y DHEAS, probablemente por inhibición enzimática en la corteza suprarrenal y/o por aumento de la excreción urinaria (TABLA 2). No hubo cambios significativos en el tamaño prostático, el nivel de PSA o en el resto de las hormonas sexuales esteroideas.

Espinoza *et al.*⁽¹³³⁾ valoraron el efecto de un extracto etanólico de semillas de melinjo (*Gnetum gnemon* L.), administrado durante 4 semanas, sobre marcadores del estrés oxidativo y la inmunidad celular de 5 voluntarios sanos (TABLA 2). Este extracto contiene *trans*-RV (0,09%) y su díme-

ro gnetina C (2,57%), además de gnetonósido A (1,14%) y gnetonósido D (1,54%). Los niveles en plasma a las dos semanas del tratamiento fueron de 0,27 μ M para *trans*-RV, 1,53 μ M para gnetina y 0,43 μ M para el monoglucuronido de gnetina C. A las 4 semanas, se encontró un aumento de 2,5 veces en la capacidad antioxidante del plasma y una disminución de los niveles de proteínas carboniladas y de 8-OHdG (8-hidroxi-2'-deoxiguanosina), lo que se interpreta como un mecanismo potencial para ejercer una acción quimiopreventiva frente al cáncer, ya que el efecto contrario se ha relacionado con un incremento en el riesgo de aparición de neoplasias. También se detectó una acción inmunomoduladora, con aumento de los linfocitos NK y de los linfocitos T reguladores circulantes, junto a una mayor expresión en las células NK del receptor NKG2D, regulador del reconocimiento efectivo de células neoplásicas o infectadas. Los niveles disminuidos en plasma de granzima B indican además un efecto antiinflamatorio. En el cultivo *in vitro* de las células T reguladoras de tres participantes en el estudio expuestas a concentraciones de 2, 5 y 20 μ M de *trans*-RV y gnetina C, se observó un efecto proliferativo (algo superior para gnetina C) que se inhibía con la mayor concentración. Los resultados de este estudio se ven limitados por el pequeño tamaño de la muestra, la ausencia de grupo placebo y la dificultad para determinar si el efecto depende principalmente de alguno de los componentes del extracto o de su combinación sinérgica.

Efectos adversos

Con dosis diarias menores de 1 g de RV, no se han descrito efectos adversos graves^(67, 76, 81, 91, 108, 130). En el estudio de Brown *et al.*⁽⁹⁴⁾, los efectos adversos digestivos fueron más frecuentes con las dosis diarias de 2,5 y 5 g durante 4 semanas: diarrea (21%), dolor abdominal (17%), náuseas (12%) y elevación de bilirrubina (14%), la mayoría de intensidad leve (TABLA 2).

Las dosis diarias de 5 g de RV micronizado (SRT501) durante 14 días provocaron efectos adversos que no fueron graves en pacientes con cáncer de colon (diarrea 83%, erupción de piel 33%)⁽⁸²⁾ (TABLA 1). Sin embargo, en enfermos de mieloma múltiple en recaída o progresión, la toxicidad hematológica y renal fue grave y obligó a la suspensión del estudio⁽¹¹⁹⁾ (TABLA 1).

Con una dosis diaria de 1 g durante 4 semanas se han registrado, en personas sanas, efectos adversos leves entre 5-10 % (diarrea, ardor, aumento de apetito, alteración del humor y alteración menstrual)⁽⁹⁵⁾ (TABLA 2). La misma dosis

mantenida durante 12 semanas en mujeres post-menopáusicas con obesidad produjo diarrea (30%), elevación del colesterol (27%), un 15% de retiradas del tratamiento por efectos digestivos o cutáneos, y una elevación grave de transaminasas que revirtió a los tres meses⁽⁹³⁾ (TABLA 2).

Interacciones

El RV es un inhibidor moderado-débil de diversos enzimas del sistema del citocromo P450 (CYP), por lo que puede aumentar la biodisponibilidad y el riesgo de toxicidad de fármacos como los antagonistas del calcio, hipolipemiantes, antiarrítmicos, inmunosupresores, inhibidores de la proteasa, antihistamínicos, benzodiacepinas e inhibidores de la fosfodiesterasa⁽⁹⁵⁾ ⁽¹²¹⁾. Las concentraciones necesarias *in vitro* para la inhibición CYP están en el rango 1-100 μM ⁽¹²¹⁾ ⁽¹³⁴⁾. La concentración inhibitoria media (IC_{50}) es menor para el CYP3A4 (enzima que interviene en el metabolismo del 50% de los fármacos), entre 1-5 μM ⁽¹²¹⁾. Se han descrito efectos inductores sobre CYP1A2, que interviene en el metabolismo del paracetamol y algunos antidepresivos⁽⁹⁵⁾ ⁽¹³⁵⁾.

Los metabolitos conjugados del RV no tienen efecto sobre CYP, aunque se ha visto una moderada inhibición del RV-sulfato sobre CYP2C9, con un IC_{50} de 9 μM ⁽¹²¹⁾. *In vitro*, altas concentraciones de RV (100 μM) inhiben también la actividad de los transportadores de membrana como la P-glicoproteína⁽¹²¹⁾. El alto grado de unión del RV libre a las proteínas plasmáticas (97-98%) reduce el riesgo de interacciones.

Las dosis bajas de RV, entre 20-200 mg, alcanzan bajos niveles sistémicos y tienen, por tanto, un bajo riesgo de provocar interacciones con otros fármacos. La inhibición descrita *in vitro* sobre CYP3A4 del vino no se relaciona con el contenido de RV y, probablemente, se debe a algún otro de sus componentes⁽¹²¹⁾. Las dosis de RV en el rango de 1 g, aunque son bien toleradas, pueden provocar interacciones por inhibición intestinal y hepática del sistema CYP. Por ejemplo, una dosis de 500 mg de RV en disolución en un volumen gastro-intestinal de 250 mL alcanza una concentración en el lugar de absorción de 8,8 μM , suficiente para inhibir el sistema CYP⁽¹²¹⁾. El efecto de inhibición del RV sobre CYP2D6 puede disminuir el efecto antiestrogénico del tamoxifeno, al reducir la conversión al potente antiestrogénico endoxifeno⁽⁹⁵⁾.

Los polimorfismos genéticos de las enzimas CYP, en especial de CYP2D6 y 2C9, junto a las diferencias individuales en los niveles de expresión enzimática CYP y la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos, dificultan la valora-

ción del riesgo individual de interacciones del RV con otros fármacos, que dependerá sobre todo de la dosis del RV y de la amplitud del margen terapéutico del medicamento en cuestión.

Contraindicaciones

No se han descrito contraindicaciones para las dosis de RV utilizadas en los estudios clínicos.

Conclusiones

En el año 2003, Gescher y Steward⁽⁴⁶⁾ publicaron un artículo sobre "*el enigma del resveratrol*", una molécula sencilla con múltiples y complicados efectos frente al cáncer y otras enfermedades. El amplio rango de dosis y de concentraciones utilizadas en los modelos preclínicos, a veces con resultados contradictorios, unido a la baja biodisponibilidad de la molécula en los estudios farmacocinéticos, planteaba la duda de la aplicación clínica de los beneficios demostrados en el laboratorio.

Este problema de la alta actividad/baja biodisponibilidad del RV, que otros autores han denominado "*la paradoja del resveratrol*"⁽³¹⁾ ⁽¹³⁶⁾, ha quedado atenuado en parte por los estudios recientes que apoyan los efectos biológicos de los metabolitos del RV, los niveles tisulares demostrados en el rango terapéutico, y el hallazgo de la fracción "escondida" del RV que circula en sangre unida a proteínas, lipoproteínas y hemáties (infraestimada a veces al medir los niveles en suero del RV libre)⁽⁸⁹⁾. Existe una amplia variedad de modificaciones químicas y de formas galénicas en estudio para mejorar la actividad, la estabilidad y la liberación de la molécula en los tejidos diana⁽¹³⁷⁾.

Los efectos del RV son inespecíficos, promiscuos y pleiotrópicos⁽¹⁾. Es posible que la acción principal del RV se ejerza sobre un limitado número de dianas moleculares seguidas de un amplio abanico de diferentes efectos, y/o que el RV actúe directamente sobre una gran variedad de mecanismos diana⁽¹³⁸⁾. Además, la acción del RV puede depender de factores ligados al huésped (edad, flora intestinal, estado de salud, genotipo y epigenotipo, ambiente, estilo de vida), así como de la extensión, el perfil molecular y el tipo de tumor sobre el que actuemos⁽¹³⁹⁾.

El nivel de dosis puede ser determinante para la magnitud de los efectos conseguidos⁽⁴⁴⁾ ⁽¹³⁹⁾. Dosis dietéticas (1-5 mg al día, en probable asociación sinérgica con otros constituyentes de la dieta) actúan de manera lenta y prolongada para potenciar la inmunidad, inhibir la proliferación celular en las fases iniciales de la carcinogénesis, aumentar la capacidad

antiinflamatoria y antioxidante, e inducir la actividad enzimática reparadora o neutralizante de tóxicos (quimioprevención) en poblaciones sanas o con factores de riesgo para desarrollar neoplasias^(35, 36, 115). Dosis mayores suplementarias de RV puro (entre 500-2000 mg al día) tienen un efecto modulador de las señales de transducción intracelular, inductor de la apoptosis, antiangiogénico e inhibidor de la invasión local y de las metástasis, que podría potenciarse por asociación con otras terapias oncológicas^(58), 139).

Para seguir desvelando el enigma del RV y su papel en la prevención y el tratamiento del cáncer, es necesario invertir en investigación preclínica y clínica de calidad dirigida al estudio de:

- Las dianas moleculares más específicas para cada tipo de tumor.
- Los marcadores biológicos de actividad.
- La aplicación a la clínica de los procedimientos para mejorar la biodisponibilidad.
- Los efectos quimiopreventivos del consumo de bajas dosis durante periodos prolongados de tiempo.
- La combinación de dosis mayores con otros tratamientos oncológicos.
- Una valoración rigurosa de la toxicidad y de las potenciales interacciones.

Mientras tanto, quizá la mejor recomendación siga siendo la del sabio anciano, citada por los investigadores Joseph A. Baur y David A. Sinclair: *"Just love your brother and drink a good glass of red wine every day"*⁽¹⁴⁰⁾.

Referencias bibliográficas

1. Pezzuto JM. The phenomenon of resveratrol: redefining the virtues of promiscuity. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1215: 123-30.
2. Baur J, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5 (6): 493-506.
3. Brisdelli F, D'Andrea G, Bozzi A. Resveratrol: a natural polyphenol with multiple chemopreventive properties (review). *Curr Drug Metab* 2009; 10 (7): 1-16.
4. Tomé-Carneiro J, Larrosa M, González-Sarriás A, Tomás-Barberán FA, García-Conesa MT, Espín JC. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence. *Curr Pharm Des* 2013; 19 (34): 6064-6093.
5. Risuleo G. Resveratrol: Multiple Activities on the Biological Functionality of Cell. In: *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*. London: Elsevier; 2016.
6. Creasy LL, Creasy MT. *Grape Anatomy and Physiology*. In: *Grapes and Health*. New York: Springer International Publishing; 2016.
7. Orallo F. Comparative studies of the antioxidant effects of cis- and trans- resveratrol. *Curr Med Chem* 2006; 13 (1): 87-98.
8. Camont L, Cottart CH, Rhayem Y, Nivet-Antoine V, Djelidi R, Collin F, et al. Simple spectrophotometric assesment of the trans-/cis-resveratrol ratio in aqueous solutions. *Anal Chim Acta* 2009; 634 (1): 121-128.
9. Delmas D, Aires V, Limagne E, Dutarte P, Mazué F, Ghiringhelli F, et al. Transport, stability and biological activity of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1215: 48-59.
10. Neves AR, Lúcio M, Lima JLC, Reis S. Resveratrol in medicinal chemistry: a critical review of its pharmacokinetics, drug delivery, and membrane interactions. *Curr Med Chem* 2012; 19 (11): 1663-1681.
11. Gambini J, Inglés M, Olaso G, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, et al. Properties of resveratrol: in Vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 837042.
12. Delmas D, Lançon A, Colin D, Jannin B, Latruffe N. Resveratrol as a chemopreventive agent: a promising molecule for fighting cancer. *Curr Drug Targets*. 2006; 7 (4): 423-42.
13. Park EJ, Pezzuto JM. The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biophys Acta* 2015; 1852 (6): 1071-1113.
14. Nakata R, Takahashi, Inoue H. Recent advances in the study on resveratrol. *Biol Pharm Bull* 2012; 35 (3): 273-279.
15. Weiskirchen S, Weiskirchen R. Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy? *Adv Nutr* 2016; 7 (4): 706-718.
16. Frémont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci* 2000; 66 (8): 663-73.
17. Siemann EH, Creasy LL. Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Am J Enol Vitic* 1992; 43 (1): 49-52.
18. Romero-Pérez AI, Ibern-Gómez M, Lamuela-Raventós RM, Torre-Boronat MC. Piceid, the mayor resveratrol derivative in grape juices. *J Agric Food Chem* 1999; 47 (4): 1533-6.
19. Jeandet P, Douillet-Breuil AC, Bessis R, Debord S, Sbaghi M, Adrian M. Phytoalexins from Vitaceae: biosynthesis, phytoalexin gene expression in transgenic plants, antifungal activity, and metabolism. *J Agric Food Chem* 2002; 50 (10): 2731-41.
20. Planas JM, Alfaras I, Colom H, Juan ME. The bioavailability and distribution of trans-resveratrol are constrained by ABC transporters. *Arch Biochem Biophys* 2012; 57 (2): 67-73.
21. Baur JA, Sinclair DA. What is xenohormesis? *Am J Pharmacol Toxicol* 2008; 3 (1): 152-9
22. Stervbo U, Vang O, Bonnesen C. A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine. *Food Chem* 2007; 101: 449-57.
23. Gresele P, Pignatelli P, Guglielmini G, Carnevale R, Mezzasoma AM, Ghiselli A, et al. Resveratrol, at concentrations attainable with moderate wine consumption, stimulates human platelet nitric oxide production. *J Nutr* 2008; 138 (9): 1602-8.

24. Zamora-Ros R, Andres-Lacueva C, Lamuela-Raventós RM, Berenguer T, Jakszyn P, Martínez C, et al. Concentrations of resveratrol and derivatives in foods and estimation of dietary intake in a Spanish population: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Spain cohort. *Br J Nutr* 2008; 100 (1): 188-96.
25. Richard JL. Les facteurs de risque coronarien. Le paradoxe français. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1987: 17-21.
26. Renaud S, Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; 339 (8808): 1523-6.
27. Cordova AC, Sumpio BE. Polyphenols are medicine: is it time to prescribe red wine for our patients? *Int J Angiol* 2009; 18 (3): 111-7.
28. Latruffe N, Rifler JP. Bioactive polyphenols from grapes and wine emphasized with resveratrol. *Curr Pharm Des* 2013; 19 (34): 6053-63.
29. Biagi M, Bertelli AA. Wine, alcohol and pills: what future for the French paradox? *Life Sci* 2015;: 19-22.
30. Frankel EN, Kanner J, German JB, Parks E, Kinsella JE. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. *Lancet* 1993; 341 (8843): 454-7.
31. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al. Cancer Chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275 (5297): 218-20.
32. Ragione FD, Cucciolla V, Borriello A, Della Pietra V, Racioppi L, Soldati G, et al. Resveratrol arrests the cell division cycle at S/G2 phase transition. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 250 (1): 53-8.
33. Huang SS, Tsai MC, Chih CL, Hung LM, Tsai SK. Resveratrol reduction of infarct size in Long-Evans rats subjected to focal cerebral ischemia. *Life Sci* 2001; 69 (9): 1057-65.
34. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 2003; 425 (6954): 191-6.
35. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444 (7117): 337-42.
36. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell* 2006; 127 (6): 1109-1122.
37. Vang O, Ahmad N, Baile CA, Baur JA, Brown K, Csiszar A, et al. What is new for an old molecule? Systematic review and recommendations on the use of resveratrol. *PLoS One* 2011; 6 (6): e19881.
38. Aluyen JK, Ton QN, Tran T, Yang AE, Gottlieb HB, Bellanger RA. Resveratrol: potential as anticancer agent. *J Diet Suppl* 2012; 9 (1): 45-56.
39. Maru GB, Hudlikar RR, Kumar G, Gandhi K, Mahimkar MB. Understanding the molecular mechanisms of cancer prevention by dietary phytochemicals: From experimental models to clinical trials. *World J Biol Chem* 2016; 7 (1): 88-99.
40. Kotecha R, Takami A, Espinoza JL. Dietary phytochemicals and cancer chemoprevention: a review of the clinical evidence. *Oncotarget* 2016; 7 (32): 52517-29.
41. Sarkar S, Horn G, Moulton K, Oza A, Byler S, Kokolus S, et al. Cancer development, progression, and therapy: an epigenetic overview. *Int J Mol Sci* 2013; 14 (10): 21087-113.
42. Sui X, Zhu J, Zhou J, Wang X, Li D, Han W, et al. Epigenetic modifications as regulatory elements of autophagy in cancer. *Cancer Lett* 2015; 360 (2): 106-13.
43. Han G, Xia J, Gao J, Inagaki Y, Tang W, Kokudo N. Anti-tumor effects and cellular mechanisms of resveratrol. *Drug Discov Ther* 2015; 9 (1): 1-12.
44. Vang O. What is new for resveratrol? Is a new set of recommendations necessary? *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1290: 1-11.
45. Novelle MG, Wahl D, Diéguez C, Bernier M, de Cabo R. Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go? *Ageing Res Rev* 2015; 21: 1-15.
46. Carter LG, D'Oracio JA, Pearson KJ. Resveratrol and cancer: focus on in vivo evidence. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21 (3): R209-R225.
47. Bunaciu RP, Yen A. Resveratrol and Malignancies. *Curr Pharmacol Rep* 2015; 1 (4): 266-71.
48. Scott E, Steward WP, Gescher AJ, Brown K. Resveratrol in human cancer chemoprevention: choosing the right dose. *Mol Nutr Food Res* 2012; 56 (1): 7-13.
49. Gescher AJ, Steward WP. Relationship between mechanisms, bioavailability, and preclinical chemopreventive efficacy of resveratrol: a conundrum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12 (10): 953-7.
50. Borriello A, Bencivenga D, Caldarelli I, Tramontano A, Borgia A, Zappia V, et al. Resveratrol: from basic studies to bedside. *Cancer Treat Res* 2014; 159: 167-84.
51. Kraft TE, Parisotto D, Schempp C, Efferth T. Fighting cancer with red wine? Molecular mechanisms of resveratrol. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2009; 49 (9): 782-99.
52. Shukla Y, Singh R. Resveratrol and cellular mechanisms of cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1215: 1-8.
53. Namasivayam N. Chemoprevention in experimental animals. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1215: 60-71.
54. Kulkarni SS, Cantó C. The molecular targets of resveratrol. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852 (6): 1114-1123.
55. Yang T, Wang L, Zhu M, Zhang L, Yan L. Properties and molecular mechanisms of resveratrol: a review. *Pharmazie* 2015; 70 (8): 501-6.
56. Holcombe RF. Grapes and Cancer. In: Grapes and Health. New York: Springer International Publishing; 2016.

57. Lin HY, Lansing L, Merillon JM, Davis FB, Tang HY, Shih A, et al. Integrin α v β 3 contains a receptor site for resveratrol. *FASEB J* 2006; 20 (10): 1742-4.
58. Lin HY, Tang HY, Davis FB, Davis PJ. Resveratrol and apoptosis. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1215: 79-88.
59. Borriello A, Bencivenga D, Caldarelli I, Tramontano A, Borgia A, Pirozzi AV, et al. Resveratrol and cancer treatment: is hormesis a yet unresolved matter? *Curr Pharm Des* 2013; 19 (30): 5384-93.
60. Vanden Berghe W. Epigenetic impact of dietary polyphenols in cancer chemoprevention: lifelong remodeling of aour epigenomes. *Pharmacol Res* 2012; 65 (6): 565-76.
61. Gupta SC, Kannappan R, Reuter S, Kim JH, Aggarwal BB. Chemosensitization of tumors by resveratrol. *Ann NY Acad Sci* 2011; 1215: 150-60.
62. Kim TH, Shin YJ, Won AJ, Lee BM, Choi WS, Jung JH, et al. Resveratrol enhances chemosensitivity of doxorubicin in multi-drug-resistant human breast cancer cells via increased cellular influx of doxorubicin. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840 (1): 615-25.
63. Eid SY, El-Readi MZ, Ashour ML, Wink M. Fallopia japonica, a natural modulator, can overcome multidrug resistance in cancer cells. *Evis Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 868424.
64. Hu S, Li X, Xu R, Ye L, Kong H, Zeng X, et al. The synergistic effect of resveratrol in combination with cisplatin on apoptosis via modulating autophagy in A549 cells. *Acta Biochim Biophys Sin* 2016; 1-8.
65. Gu J, Hu W, Zhang D. Resveratrol, a polyphenol phytoalexin, protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cell Mol Med* 2015; 19 (10): 2324-8.
66. Leischner C, Burkard M, Pfeiffer MM, Lauer UM, Busch C, Venturelli S. Nutritional immunology: function of natural killer cells and their modulation by resveratrol for cancer prevention and treatment. *Nutr J* 2016; 15 (1): 47.
67. Wang L, Long L, Wang W, Liang Z. Resveratrol, a potential radiation sensitizer for glioma stem cells both in vitro and in vivo. *J Pharmacol Sci* 2015; 129 (4): 216-25.
68. Liu B, Zhang X, Zhang W, Zhen H. New enlightenment of French paradox. Resveratrol potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2007; 6 (12): 1833-6.
69. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE Jr, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos* 2004; 32 (12): 1377-82.
70. Boocock DJ, Faust GE, Patel KR, Schinas AM, Brown VA, Ducharme MP, et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (6): 1246-52.
71. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudoux JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54 (1): 1-10.
72. Soleas GJ, Yan J, Goldberg DM. Ultrasensitive assay for three polyphenols (catechin, quercetin and resveratrol) and their conjugates in biological fluids utilizing gas chromatography with mass selective detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001; 757 (1): 161-72.
73. Goldberg DM, Yan J, Soleas GJ. Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin Biochem* 2003; 36 (1): 79-87.
74. Urpí-Sardà M, Jáuregui O, Lamuela-Raventós RM, Jaeger W, Miksits M, Covas MI, et al. Uptake of diet resveratrol into the human low-density lipoprotein. Identification and quantification of resveratrol metabolites by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2005; 77 (10): 3149-55.
75. Burkon A, Somoza V. Quantification of free and protein-bound trans-resveratrol metabolites and identification of trans-resveratrol-C/O-conjugated diglucuronides - two novel resveratrol metabolites in human plasma. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52 (5): 549-57.
76. Chachay VS, Kirkpatrick CM, Hickman IJ, Ferguson M, Prins JB, Martin JH. Resveratrol: pills to replace a healthy diet? *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72 (1): 27-38.
77. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Beaudoux JL. Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58 (1): 7-21.
78. Vaz-da-Silva M, Loureiro AI, Falcao A, Nunes T, Rocha JF, Fernandes-Lopes C, et al. Effect of food on the pharmacokinetic profile of trans-resveratrol. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008; 46 (11): 564-70.
79. La Porte C, Voduc N, Zhang G, Seguin I, Tardiff D, Singhal N, et al. Steady-State pharmacokinetics and tolerability of trans-resveratrol 2000 mg twice daily with food, quercetin and alcohol (ethanol) in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49 (7): 449-54.
80. Vitaglione P, Sforza S, Galaverna G, Ghidini C, Caporaso N, Vescovi PP, Fogliano V, Marchelli R. Bioavailability of trans-resveratrol from red wine in humans. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49 (5): 495-504.
81. Ortuño J, Covas MI, Farre M, Pujadas M, Fito M, Khymenets O, et al. Matrix effects on the bioavailability of resveratrol in humans. *Food Chem* 2010; 120: 1123-30.
82. Rotches-Ribalta M, Andres-Lacueva C, Estruch R, Escribano E, Urpi-Sarda M. Pharmacokinetics of resveratrol metabolic profile in healthy humans after moderate consumption of red wine and grape extract tablets. *Pharmacol Res* 2012; 66 (5): 375-82.
83. Almeida L, Vaz-da-Silva M, Falcão A, Soares E, Costa R, Loureiro AI, et al. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53 (Suppl 1): S7-S15.
84. Howells LM, Berry DP, Elliott PJ, Jacobson EW, Hoffmann E, Hegarty B, et al. Phase I randomized, double-blind pilot study of micronized resveratrol (SRT501) in patients with hepatic metastases--safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4 (9): 1419-25.

85. Sergides C, Chiril M, Silvestro L, Pitta D, Pittas A. Bioavailability and safety study of resveratrol 500 mg tablets in healthy male and female volunteers. *Exp Ther Med* 2016; 11 (1): 164-70.
86. Maier-Salamon A, Hagenauer B, Wirth M, Gabor F, Szekeres T, Jäger W. Increased transport of resveratrol across monolayers of the human intestinal Caco-2 cells is mediated by inhibition and saturation of metabolites. *Pharm Res* 2006; 23 (9): 2107-15.
87. Meng X, Maliakal P, Lu H, Lee MJ, Yang CS. Urinary and plasma levels of resveratrol and quercetin in humans, mice, and rats after ingestion of pure compounds and grape juice. *J Agric Food Chem* 2004; 52 (4): 935-42.
88. Henry-Vitrac C, Desmoulière A, Girard D, Mérillon JM, Krísa S. Transport, deglycosilation, and metabolism of trans-piceid by small intestinal epithelial cells. *Eur J Nutr* 2006; 45 (7): 376-82.
89. Du QH, Peng C, Zhang H. Polydatin: a review of pharmacology and pharmacokinetics. *Pharm Biol* 2013; 51 (11): 1347-54.
90. Miksits M, Maier-Salamon A, Aust S, Thalhammer T, Reznicek G, Kunert O, et al. Sulfation of resveratrol in human liver: evidence of a major role for the sulfotransferases *SULT1A1* and *SULT1E1*. *Xenobiotica* 2005; 35 (12): 1101-19.
91. Lançon A, Delmas D, Osman H, Thénot JP, Jannin B, Latruffe N. Human hepatic cell uptake of resveratrol: involvement of both passive diffusion and carrier-mediated process. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316 (4): 1132-7.
92. Zhu W, Qin W, Zhang K, Rottinghaus GE, Chen YC, Kliethermes B, et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutr Cancer* 2012; 64 (3): 393-400.
93. Patel KR, Brown VA, Jones DJL, Britton RG, Hemingway D, Miller AS, et al. Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients. *Cancer Res* 2010; 70 (19): 7392-9.
94. Chow HH, Garland LL, Heckman-Stoddard BM, Hsu CH, Butler VD, Cordova CA, et al. A pilot clinical study of resveratrol in postmenopausal women with high body mass index: effects on systemic sex steroid hormones. *J Transl Med*. 2014; 12: 223.
95. Brown VA, Patel KR, Viskaduraki M, Crowell JA, Perloff M, Booth TD, et al. Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics and effect on the insulin-like growth factor axis. *Cancer Res* 2010; 70 (22): 9003-11.
96. Chow HHS, Garland L, Hsu CH, Vining DR, Chew WM, Miller JA, et al. Resveratrol modulates drug and carcinogen metabolizing enzymes in a healthy volunteer study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3 (9): 1168-75.
97. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1215: 9-15.
98. Hoshino J, Park EJ, Kondratyuk TP, Marler L, Pezzuto JM, van Breemen RB, et al. Selective synthesis and biological evaluation of sulfate-conjugated resveratrol metabolites. *J Med Chem* 2010; 53 (13): 5033-43.
99. Calamini B, Ratia K, Malkowski MG, Cuendet M, Pezzuto JM, Santarsiero BD, et al. Pleiotropic mechanisms facilitated by resveratrol and its metabolites. *Biochem J* 2010; 429 (2): 273-82.
100. Patel KR, Andreadi C, Britton RG, Horner-Glister E, Karmokar A, Sale S, et al. Sulfate metabolites provide an intracellular pool for resveratrol generation and induce autophagy with senescence. *Sci Trans Med* 2013; 5 (205): 205ra133.
101. Lu DL, Ding DJ, Yan WJ, Li RR, Dai FD, Wang Q, et al. Influence of glucuronidation and reduction modifications of resveratrol on its biological activities. *ChemBiochem* 2013; 14 (9): 1094-104.
102. Aires V, Limagne E, Cotte AK, Latruffe N, Ghiringhelli F, Delmas D. Resveratrol metabolites inhibit human metastatic colon cancer cells progression and synergize with chemotherapeutic drugs to induce cell death. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57 (7): 1170-81.
103. Wang LX, Heredia A, Song H, Zhang Z, Yu B, Davis C, Redfield R. Resveratrol glucuronides as the metabolites of resveratrol in humans: characterization, synthesis, and anti-HIV activity. *J Pharm Sci* 2004; 93 (10): 2448-57.
104. Smoliga JM, Baur JA, Hausenblas HA. Resveratrol and health--a comprehensive review of human clinical trials. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55 (8): 1129-41.
105. Seyed MA, Jantan I, Bukhari SN, Vijayaraghavan K. A Comprehensive Review on the Chemotherapeutic Potential of Piceatannol for Cancer Treatment, with Mechanistic Insights. *J Agric Food Chem* 2016; 64 (4): 725-37.
106. Patel KR, Scott E, Brown VA, Gescher AJ, Steward WP, Brown K. Clinical trials of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1215: 161-9.
107. Bode LM, Bunzel D, Huch M, Cho GS, Ruhland D, Bunzel M, et al. In vivo and in vitro metabolism of trans-resveratrol by human gut microbiota. *Am J Clin Nutr* 2013; 97 (2): 295-309.
108. Radko Y, Christensen KB, Christensen LP. Semi-preparative isolation of dihydroresveratrol-3-O-beta-D-glucuronide and four resveratrol conjugates from human urine after oral intake of a resveratrol-containing dietary supplement. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013; 930: 54-61.
109. Cai H, Scott E, Kholghi A, Andreadi C, Rufini A, Karmokar A, et al. Cancer chemoprevention: Evidence of a nonlinear dose response for the protective effects of resveratrol in humans and mice. *Sci Transl Med* 2015; 7 (298): 298ra117.
110. Nunes T, Almeida L, Rocha JF, Falcão A, Fernandes-Lopes C, Loureiro AI, et al. Pharmacokinetics of trans-resveratrol following repeated administration in healthy elderly and young subjects. *J Clin Pharmacol* 2009; 49 (12): 1477-82.
111. Zamora-Ros R, Urpí-Sardà M, Lamuela-Raventós RM, Estruch R, Vázquez-Agell M, Serrano-Martínez M, et al. Diagnostic performance of urinary resveratrol metabolites as a biomarker of moderate wine consumption. *Clin Chem* 2006; 52 (7): 1373-80.
112. Jannin B, Menzel M, Berlot JP, Delmas D, Lançon A, Latruffe N. Transport of resveratrol, a cancer chemopreventive agent, to ce-

lular targets: plasmatic protein binding and cell uptake. *Biochem Pharmacol* 2004; 68 (6): 1113-8.

113. Urpí-Sarda M, Zamora-Ros R, Lamuela-Raventos, Cherubini A, Jauregui O, de la Torre R, et al. HPLC-tandem mass spectrometric method to characterize resveratrol metabolism in humans. *Clin Chem* 2007; 53 (2): 292-9.

114. Lu Z, Zhang Y, Liu H, Yuan J, Zheng Z, Zou G. Transport of a cancer chemopreventive polyphenol, resveratrol: interaction with serum albumin and hemoglobin. *J Fluoresc* 2007; 17 (5): 580-7.

115. Biasutto L, Marotta E, Garbisa S, Zoratti M, Paradisi C. Determination of quercetin and resveratrol in whole blood. Implications for bioavailability studies. *Molecules*. 2010; 15 (9): 6570-9.

116. Gescher A, Steward WP, Brown K. Resveratrol in the management of human cancer: how strong is the clinical evidence? *Ann NY Acad Sci* 2013; 1290: 12-20.

117. Brown K, Rufini A. New concepts and challenges in the clinical translation of cancer preventive therapies: the role of pharmacodynamic biomarkers. *Ecancermedalscience*. 2015; 9: 601.

118. Mukherjee S, Dudley JI, Das DK. Dose-dependency of resveratrol in providing health benefits. *Dose Response* 2010; 8 (4): 478-500.

119. Nguyen AV, Martinez M, Stamos MJ, Moyer MP, Planutis K, Hope C, et al. Results of a phase I pilot clinical trial examining the effect of plant-derived resveratrol and grape powder on Wnt pathway target gene expression in colonic mucosa and colon cancer. *Cancer Manag Res* 2009; 1: 25-37.

120. Van Breemen RB, Wright B, Li Y, Nosal D, Burton T. Standardized Grape Powder for Basic and Clinical research. In: *Grapes and Health*. New York: Springer International Publishing; 2016.

121. Popat R, Plesner T, Davies F, Cook G, Cook M, Elliott P, et al. A phase 2 study of SRT501 (resveratrol) with bortezomib for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol* 2013; 160 (5): 714-7.

122. Levi F, Pasche C, Lucchini F, Ghidoni R, Ferraroni M, La Vecchia C. Resveratrol and breast cancer risk. *J Cancer Prev* 2005; 14: 139-42.

123. Detampel P, Beck M, Krähenbühl S, Huwyler J. Drug interaction potential of resveratrol. *Drug Metab Rev* 2012; 44 (3): 253-65.

124. Renahan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363: 1346-53.

125. Hesson LB, Cooper WN, Latif F. The role of RASSF1A methylation in cancer. *Dis Markers*. 2007; 23 (1-2): 73-87.

126. Shufelt C, Merz NB, Yang Y, Kirschner J, Polk D, Stanczyk F, et al. Red versus white wine as a nutritional aromatase inhibitor in premenopausal women: a pilot study. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21 (3): 281-4.

127. Wang Y, Lee KW, Chan FL, Chen S, Leung LK. The red wine polyphenol resveratrol displays bilevel inhibition on aromatase in breast cancer cells. *Toxicol Sci* 2006; 92 (1): 71-7.

128. Heger A, Ferk F, Nersesyan A, Szekeres T, Kundi M, Wagner KH, et al. Intake of resveratrol-containing dietary supplement has no impact on DNA stability in healthy subjects. *Mutat Res* 2012; 749: 82-6.

129. Semba RD, Ferrucci L, Bartali B, Urpí-Sarda M, Zamora-Ros R, Sun K, et al. Resveratrol levels and all-cause mortality in older community-dwelling adults. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (7): 1077-84.

130. Zamora-Ros R, Urpí-Sardà M, Lamuela-Raventós RM, Estruch R, Martínez-González MA, Bulló M, et al. Resveratrol metabolites in urine as a biomarker of wine intake in free-living subjects: the PREDIMED study. *Free Radic Biol Med* 2009; 46 (12): 1562-6.

131. Hope C, Planutis K, Planutiene M, Moyer MP, Johal KS, Woo J, et al. Low concentrations of resveratrol inhibit Wnt signal throughput in colon-derived cells: implications for colon cancer prevention. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52 (Suppl 1): S52-61.

132. Holcombe RF, Martinez M, Planutis K, Planutiene M. Effects of a grape-supplemented diet on proliferation and Wnt signaling in the colonic mucosa are greatest for those over age 50 with high arginine consumption. *Nutr J* 2015; 14: 62.

133. Kjaer TN, Ornstrup MJ, Poulsen MM, Jorgensen JO, Hougaard DM, Cohen AS, et al. Resveratrol reduces the levels of circulating androgen precursors but has no effect on testosterone, dihydrotestosterone, PSA levels or prostate volumen. A 4-month randomized trial in middle-aged men. *Prostate* 2015; 75 (12): 1255-63.

134. Espinoza JL, An DT, Trung LQ, Yamada K, Nakao S, Takami A. Stilbene derivatives from melinjo extract have antioxidant and immune modulatory effects in healthy individuals. *Integr Mol Med* 2015; 2 (6): 405-13.

135. Brantley SJ, Argikar AA, Lin YS, Nagar S, Paine MF. Herb-drug interactions: challenges and opportunities for improved predictions. *Drug Metab Dispos* 2014; 43: 301-17.

136. Koe WF, Tengku Muhammad TS, Chong AS, Wahab HA, Tan ML. Cytochrome P450 induction properties of food and herbal-derived compounds using a novel multiplex RT-qPCR in vitro assay, a drug-food interaction prediction tool. *Food Sci Nutr* 2014; 2 (5): 500-20.

137. Azorín-Ortuño M, Yáñez-Gascón MJ, Vallejo F, Pallarés FJ, Larrosa M, Lucas R, et al. Metabolites and tissue distribution of resveratrol in the pig. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55 (8): 1154-68.

138. Amri A, Chaumeil JC, Sfar S, Charrueau C. Administration of resveratrol: What formulation solutions to bioavailability limitations? *J Control Release* 2012; 158 (2): 182-93.

139. Vang O. Resveratrol: challenges in analyzing its biological effects. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1348 (1): 161-70.

140. Smoliga JM, Vang O, Baur JA. Challenges of translating basic research into therapeutics: resveratrol as an example. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67 (2): 158-67.