



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO:
EL EFECTO NEUROPROTECTOR DEL VINO
TINTO**

Autor: Rocío Jiménez de la Peña Armada

Tutor: Araceli Redondo Cuenca

Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE

Resumen

1.	Introducción y antecedentes.....	4
1.1.	¿Qué es el vino?.....	4
1.2	Componentes del vino tinto.....	5
1.2.1	Compuestos polifenólicos.....	5
1.2.2	Alcohol etílico.....	6
1.3	Enfermedades neurodegenerativas.....	6
1.3.1	Enfermedad de Alzheimer.....	7
1.3.2	Enfermedad de Parkinson.....	8
2.	Objetivo.....	8
3.	Metodología.....	8
4.	Resultados y discusión.....	9
4.1	Efectos beneficiosos de los polifenoles.....	9
4.1.1	Catequina y Epicatequina.....	12
4.1.2	Quercetina.....	13
4.1.3	Resveratrol.....	14
4.2	Efectos beneficiosos del alcohol etílico.....	15
4.3	El consumo moderado de vino tinto.....	16
4.4	Estilo de vida saludable.....	17
5.	Conclusiones.....	18
6.	Agradecimientos.....	18
7.	Bibliografía.....	18

RESUMEN

El vino tinto, en el contexto de una dieta sana y equilibrada, ha demostrado aportar ciertos beneficios para la salud y en particular probables efectos preventivos y paliativos en procesos neurodegenerativos. La catequina, la epicatequina, la quercetina y el resveratrol son compuestos polifenólicos presentes en el vino tinto, que poseen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras de la expresión de genes. La capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y acumularse en tejido nervioso son factores clave para desempeñar su actividad. No obstante la mayoría de estos compuestos no alcanzan sus dianas sin haber sido metabolizados por distintas enzimas previamente. Teniendo esto en cuenta, se han estudiado algunos de los elementos resultantes del metabolismo de los mismos, obteniendo como resultado que mantienen parte de su funcionalidad. Adicionalmente el etanol como elemento imprescindible en el vino, ha demostrado tener un papel relevante en todos los beneficios que se le atribuyen. Siendo la enfermedad de Alzheimer la enfermedad neurodegenerativa de mayor prevalencia entre la población de edad avanzada, seguida de la enfermedad de Parkinson, resulta un hecho gratificante que el consumo moderado de vino tinto, junto con un estilo de vida saludable, pueda afectar positivamente su incidencia y progresión.

ABSTRACT

Moderate consumption of red wine in association with a healthy lifestyle, including correct dietary habits and physical activity, undoubtedly has strong potential to exert beneficial health effects and potentially appear to be neuroprotective, due to its capacity to inhibit and/or modulate several neurodegenerative processes. The antioxidant activity of the red wine polyphenols catechin, epicatechin, quercetin and resveratrol, has been proved as well as their ability to suppress neuroinflammation and modulate signaling pathways. However much of the recent data have consistently shown that these compounds are not the ones that reach the target tissue and develop the biological activities. They suffer metabolism before instead. In any case researching findings have concluded that, functionality is maintained in the resulting metabolites. Furthermore wine also includes ethanol, which contributes directly to the beneficial effect of the red wine intake. As a result of the increase in the ageing population, neurodegenerative diseases continue to involve a greater percentage of the population. Considering Alzheimer disease the most common cause of dementia and Parkinson disease the most common movement disorder, it is gratifying to assert that moderate consumption of red wine helps alleviate or attenuate these neurodegenerative processes.

1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

1.1 ¿Qué es el vino?

El vino es el alimento natural obtenido exclusivamente por fermentación alcohólica, total o parcial de uva fresca, estrujada o no, o de mosto de uva. Las variedades destinadas a uva de vinificación deberán pertenecer a la especie *Vitis vinifera* L¹.

Las técnicas de viticultura y la vinificación han sido practicadas desde hace siglos. En la antigua Grecia, el vino, no solo era conocido en contextos religiosos y sociales, sino también por su uso medicinal; Hipócrates (460-370 a.C) en sus tratados “*Sobre la dieta*” y “*Sobre la dieta en las enfermedades agudas*” lo recomendaba como antiséptico, analgésico, antipirético, diurético, tónico y digestivo. Por otra parte en la época romana, Galeno (129-200 d.C) desarrolló un estudio detallado de sus propiedades medicinales incluyendo entre ellas, el tratamiento de la depresión, la diarrea o la pérdida de memoria². En la actualidad se le atribuyen numerosos efectos beneficiosos para la salud humana, asociados a la actividad de los distintos elementos que lo constituyen³.

La composición química final del vino va a depender de la variedad de uva utilizada y las técnicas empleadas para su elaboración, así como, de las condiciones climáticas existentes durante el periodo cultivo y del tiempo de almacenamiento del vino. Se pueden distinguir más de 300 compuestos en él, incluyendo vitaminas y minerales, que difícilmente pueden encontrarse en otras bebidas fermentadas. Cabe destacar de entre todos estos elementos el etanol y los polifenoles, siendo según la literatura, los que mayoritariamente contribuyen a dichos efectos biológicos positivos⁴.

Mientras que la cantidad de etanol ha de estar comprendida entre unos límites¹, el contenido en polifenoles difiere entre los distintos vinos. Por ejemplo en tintos es mayor que en blancos como consecuencia del distinto procesado llevado a cabo en cada uno⁵. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo moderado de vino tinto está relacionado con una disminución en la incidencia de las enfermedades neurodegenerativas asociadas al estrés oxidativo, tales como la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson².

1.2 Componentes del vino tinto

1.2.1 Compuestos polifenólicos

Los polifenoles son un grupo diverso y abundante de productos naturales cuyo origen radica en el metabolismo secundario de las plantas. Pueden encontrarse tanto en la piel como en la pulpa o en las pepitas de la uva. En cuanto a las características del vino, los polifenoles van a tener influencia sobre el sabor, aroma, color y astringencia del mismo. Se caracterizan por presentar en su estructura al menos un anillo aromático y uno o varios grupos hidroxilo. Pueden clasificarse en dos grupos: flavonoides y no flavonoides ⁶.

- Flavonoides: Compuestos polifenólicos que presentan como estructura básica 15 carbonos (dos anillos aromáticos conectados por un puente de 3 carbonos). Este grupo puede clasificarse en seis subgrupos dependiendo del grado de oxidación de los anillos así como del patrón de hidroxilación y de los sustituyentes que presentan en la molécula ⁷, y son: flavonoles, flavonas, isoflavonas, antocianos, flavanonas y flavanoles ⁸. Aquellos que adquieren mayor importancia, en cuanto a las propiedades beneficiosas que confieren al vino tinto, son los flavonoles, destacando la quercetina, los antocianos como la malvidina y los flavanoles siendo los más representativos los llamados flavan-3-oles, particularmente la catequina y epicatequina que aparecen en altas concentraciones en el vino tinto ⁵. En la naturaleza se presentan generalmente en forma glicosilada, es decir conjugados con un azúcar. Su forma libre o aglicona, es menos común ⁸.

- No flavonoides: Compuestos polifenólicos entre los que destacan los taninos gálicos obtenidos por la polimerización del ácido gálico, conocidos como hidrolizables y taninos catéquicos por polimerización de los flavan-3-oles conocidos como no hidrolizables o también como proantocianidinas. Este fenómeno de polimerización está altamente relacionado con el tiempo que permanecen en la bodega. Así en los vinos añejos la concentración de flavan-3-oles es menor y la de taninos condensados mayor con respecto a los vinos jóvenes ⁵. También hay que tener en cuenta a los ácidos fenólicos, minoritarios en la composición del vino tinto, así como a los hidroxicinamatos. Por último, los estilbenos, entre los que adquiere gran importancia el resveratrol que, a pesar de que aparece en bajas concentraciones, desempeña un papel más que relevante entre los componentes de la uva ⁸.

1.2.2 Alcohol etílico

El alcohol mayoritario en el vino tinto es el etanol. Según el programa de la asociación Wine in Moderation una unidad de alcohol representa 10 g de alcohol puro ⁹. Dicha unidad equivaldría a una copa de vino de entre 80 y 100 mL, teniendo en cuenta que la graduación alcohólica del vino tinto oscila entre 12% y 15% vol. (no incluyendo a los vinos fortificados)⁴.

1.3 Enfermedades neurodegenerativas

El término “neurodegenerativo” es utilizado para definir las enfermedades, hereditarias o esporádicas, que cursan con un deterioro progresivo de la estructura y función neuronal ⁷. Como consecuencia de un aumento de la esperanza de vida en la población, las enfermedades neurodegenerativas afectan a una gran parte de la misma, teniendo ello un impacto socio-económico importante ^{2, 10, 11}.

El origen de estos trastornos radica en el daño que diversos factores pueden causar a las neuronas. En base a la patología de los mismos, se clasifican en: trastornos del movimiento, como la enfermedad de Parkinson (EP) o trastornos de la función cognitiva e intelectual asociados a demencia como la enfermedad de Alzheimer (EA) ¹⁰. En la actualidad su etiología no es del todo conocida ⁶. Ambas enfermedades presentan distintas características patológicas y clínicas. A nivel molecular, algunos de los mecanismos causales parecen coincidir y se trata de fenómenos como el estrés oxidativo, la neuroinflamación, la inadecuada agregación de proteínas o la disfunción mitocondrial, que generan daños, prácticamente irreversibles, a nivel neuronal ^{6, 7}.

El cerebro es un órgano que se caracteriza por un alto consumo de oxígeno (aproximadamente el 20% del obtenido a través de la respiración), un alto contenido en ácidos grasos, presencia de iones metálicos y un bajo nivel de sistemas enzimáticos antioxidantes, lo que hace que sea más susceptible al daño oxidativo. Se entiende por estrés oxidativo a un exceso de especies reactivas de oxígeno (ROS) como por ejemplo aniones superóxido o radicales hidroxilo, así como de especies reactivas de nitrógeno (RNS), como óxido nítrico o peroxinitritos, producidas en las células y en los tejidos donde los sistemas antioxidantes de los mismos son incapaces de neutralizarlas. Ello puede conllevar a que reaccionen con biomoléculas tales como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, provocando un deterioro de las mismas ⁷. En el caso de las neuronas es importante destacar el papel de los astrocitos, células

que forman parte del sistema nervioso, como la primera línea de defensa frente a la neurotoxicidad de las ROS y las RNS. Presentan la capacidad de sintetizar y liberar glutatión en condiciones de estrés oxidativo, siendo el glutatión un tripéptido que actúa neutralizando radicales libres. Por esta razón, en aquellas neuronas expuestas a especies reactivas, aumenta su protección frente a daño oxidativo³.

En este contexto, las mitocondrias, por un lado generan como producto de su metabolismo ROS y RNS, especies involucradas en la regulación de procesos que implican la homeostasis celular y funciones tales como transducción de señales, expresión genética y activación de receptores¹². Por otro son dianas, a nivel de la cadena de transporte de electrones, de estas especies. Al reaccionar con las mismas, se produce un daño cuyos efectos son una disminución de la funcionalidad de la mitocondria, que se traduce en una depleción de los niveles de ATP¹³ y en última instancia la muerte celular^{13,14}. Estos efectos suponen el estímulo para la síntesis y secreción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que activan a factores de transcripción como Nf-kB, mediadores de procesos neuroinflamatorios nocivos para el cerebro (Fig. 1)³.

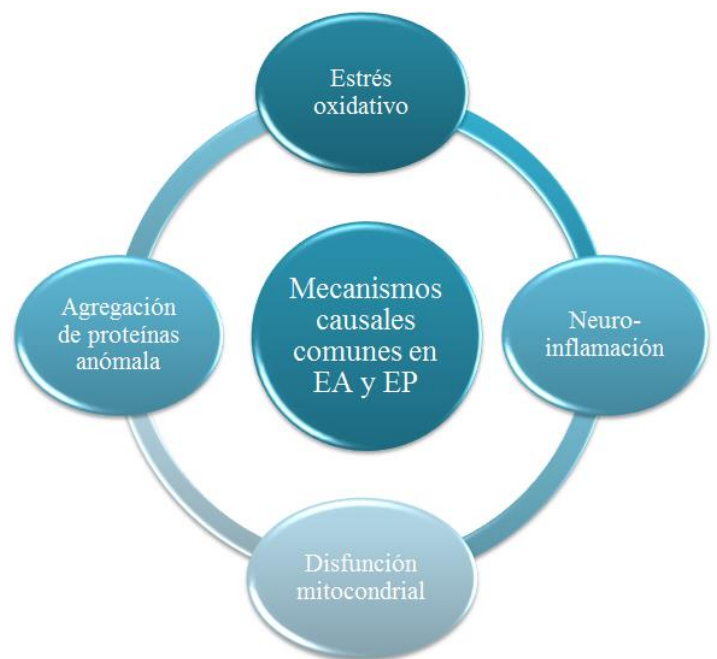


Figura 1: Mecanismos causales comunes en EA y EP

1.3.1 Enfermedad de Alzheimer

Es la enfermedad neurodegenerativa, con mayor prevalencia entre la población de edad avanzada. Aparece normalmente a partir de los 65 años. Algunas de las manifestaciones clínicas que resultan útiles para su diagnóstico son la pérdida progresiva e irreversible de la memoria o cambios en la personalidad de la persona⁴. Dentro la multifactorial patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, la agregación y deposición anormal de fragmentos peptídicos a nivel neuronal es una lesión por la que puede ser caracterizada.

Por un lado las placas amiloides se forman por la adhesión de péptido β -amiloide. Este es resultante de la proteólisis de la proteína precursora β -amiloide (APP) que es llevada a

cabo por las secretasas β y γ , se depositan a nivel extracelular conformando las llamadas placas seniles ^{10, 11}. Estas placas pueden presentar otros constituyentes minoritarios como la apolipoproteína E. Por otro lado los ovillos neurofibrilares hiperfosforilados, (NTFs) formados por la proteína τ , aparecen a nivel intracelular. Dicha proteína se localiza en los axones de las neuronas y está involucrada en la función de los microtúbulos. La anormal hiperfosforilación de la misma provoca la agregación entre las distintas proteínas τ (fosforiladas o no) interfiriendo en los procesos regulares mediados por los microtúbulos y contribuyendo a la inestabilidad de dichos orgánulos ¹¹. Ambas anomalías inducen la activación de rutas implicadas en la neurotoxicidad ¹⁰.

1.3.2 Enfermedad de Parkinson

Es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común relacionada con la edad. Dentro de sus manifestaciones clínicas destacan la bradicinesia, el temblor en reposo, la rigidez corporal y la pérdida de reflejos posturales ². La enfermedad de Parkinson cursa con un deterioro de las neuronas dopaminérgicas causado por, entre otros factores, la agregación anormal de la proteínas que ocasiona la aparición de los llamados cuerpos de Lewy. Estas inclusiones están formadas mayoritariamente por la proteína α -sinucleína. Numerosos estudios indican la posible relación entre el aumento de α -sinucleína a nivel intracelular y una alteración en la ruta degradación de la misma, normalmente mediada por los lisosomas a través de procesos de autofagia ¹⁵.

2. OBJETIVO

Estudio de los probables efectos beneficiosos del consumo moderado de vino tinto en relación con la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

3. METODOLOGIA

Este trabajo es una revisión bibliográfica. Para la elaboración del mismo se ha utilizado la base de datos PubMed (NCBI), empleando en la búsqueda las palabras clave: “red wine”, “neuroprotection”, “polyphenols”, “ethanol”, “neurodegenerative diseases”, limitándose a aquellas referencias publicadas entre 2010 y 2016. Para completar la búsqueda se ha llevado a cabo una revisión de libros de texto, legislación procedente del Boletín Oficial del Estado (BOE), así como, se han consultado páginas webs de distintos organismos oficiales.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Efectos beneficiosos de los polifenoles

La biodisponibilidad de los polifenoles, presentes en los alimentos, entraña un proceso complejo influenciado por numerosos factores entre los que se incluye la composición del mismo alimento consumido, los hábitos alimentarios, la dosis y el intervalo de tiempo entre una toma y otra, así como el estado nutricional y fisiopatológico del individuo¹¹. Su absorción, metabolismo y distribución en el organismo tras la ingesta supone una importante línea de investigación en la actualidad⁸.

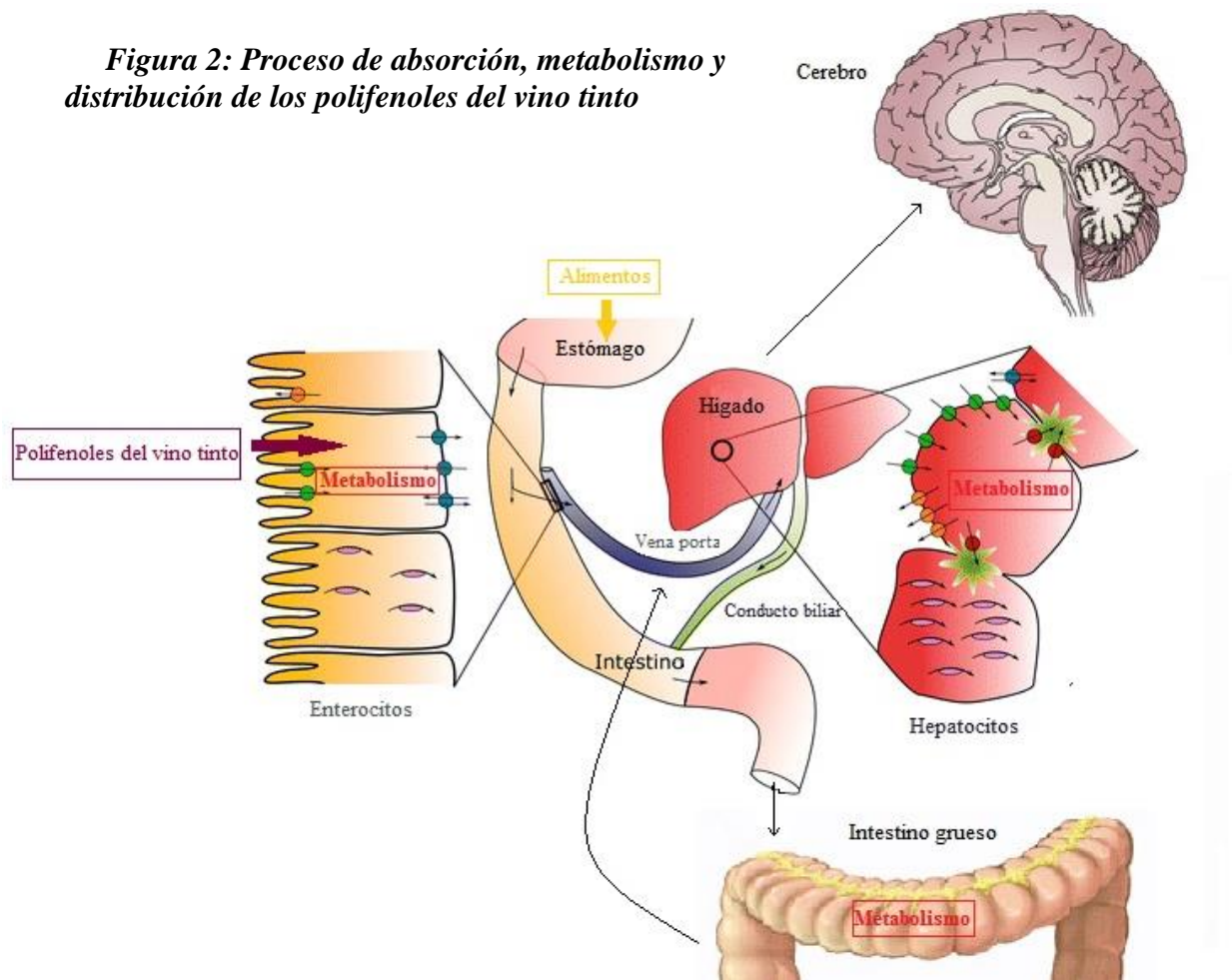
Algunos de los compuestos polifenólicos, incorporados a través del consumo alimentos, aparecen presentes en su forma glicosilada. Por esta razón, de forma previa al proceso de absorción, generalmente, se lleva a cabo la separación del azúcar al que se encuentran unidos, a través de los enzimas florizina lactasa (LPH) y β glucosidasa citosólica (CBG), enzimas β glucosidasas existentes en las células epiteliales del lumen intestinal. Posteriormente son absorbidos de forma mayoritaria en el intestino delgado⁸. No obstante, algunos de ellos lo atraviesan hasta alcanzar el intestino grueso donde pueden ser metabolizados por las enzimas bacterianas de la microflora colónica y finalmente absorbidos¹³.

Las agliconas, antes de pasar al torrente sanguíneo, pueden ser biotransformadas en metabolitos sulfatados, metilados o glucuronidados. Las enzimas que llevan a cabo estas reacciones, consideradas de metabolismo de fase II, son las sulfotransferasas (SULTs) catecol-o-metiltransferasas (COMTs) y uridin-5'- difosfato-glucuronosiltransferasas (UGT) respectivamente. Una vez en circulación sanguínea, los elementos que han sido absorbidos van a dirigirse al hígado donde pueden ser metabolizados adicionalmente, a través de reacciones de fase II. De forma consecutiva parte de ellos pasarán a circulación enterohepática y otros continuarán el recorrido circulatorio hasta llegar al cerebro, donde han de atravesar la barrera hemato-encefálica para alcanzar el tejido nervioso (Fig. 2)⁸.

Numerosos trabajos han demostrado que la mayoría de los polifenoles derivados de la uva que aparecen en sangre, y más concretamente a nivel cerebral, no siempre lo hacen en su forma de aglicona sino en productos derivados del metabolismo de las mismas¹¹. Por este motivo el estudio de su bioactividad y potencial efecto beneficioso sobre las enfermedades neurodegenerativas, debe centrarse en los componentes específicos que alcanzan el cerebro y

permanecen en él ¹¹. Es necesario puntualizar además que para alcanzar niveles que sean eficaces en tejido nervioso, la ingesta de polifenoles debe ser repetida y periódica ^{6,16}.

Figura 2: Proceso de absorción, metabolismo y distribución de los polifenoles del vino tinto



La concentración de **flavonoles** en el vino tinto oscila entre los 100-200 mg/L. La **catequina** es el flavanol libre mayoritario en el vino tinto. La **epicatequina** también resulta relevante en su composición. Se absorben y eliminan en concentraciones micromolares de los productos derivados del metabolismo de los mismos. Además se trata de sustancias permeables a la barrera hemato-encefálica, lo que les permite alcanzar el cerebro ^{5, 11}.

La presencia de **flavonoles** en el vino tinto es a concentraciones de hasta 200 mg/L ⁵. La **quercetina** destaca por sus efectos biológicos beneficiosos sobre el resto de flavonoles. La absorción de la misma tiene lugar en el intestino delgado y difiere según su estado en los alimentos. Si la quercetina se encuentra libre, se lleva a cabo por absorción pasiva, por el contrario si se encuentra conjugada, a través de una reacción mediada por las glucosidasas es separada del azúcar. Posteriormente es metabolizada a través de reacciones de fase II.

Diversos Estudios han demostrado que sus metabolitos tanto metilados como sulfatados y glucuronidados resultan tener propiedades bioactivas y además son capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica ¹³.

Las **proantocianidinas** son compuestos cuya concentración en vino tinto oscila desde 750 hasta 1000 mg/L. Atraviesan el intestino delgado sin sufrir ningún tipo de biotransformación y son metabolizadas en el intestino grueso. Los autores Tsang et al., publicaron un estudio en el que, tras la administración de proantocianidinas procedentes de la uva a ratas, aparecía catequina glucuronidada en el plasma de las mismas ⁵, hecho que conlleva a plantear que del metabolismo intestinal de las proantocianidinas se obtengan flavan-3-oles.

Los **estilbenos** pueden alcanzar concentraciones de hasta 10 mg/L siendo el mayoritario de todos el **resveratrol** ⁵. Es absorbido y posteriormente gran parte de él, metabolizado a glucuronidos y sulfatos conjugados. No se descarta la posibilidad de que también ellos tengan actividad biológica ¹⁷. El transporte de la forma libre se asocia a su unión con la albúmina, pudiendo ser así un reservorio de resveratrol en el organismo, desempeñando un papel importante en su distribución y biodisponibilidad ¹⁷. Finalmente se trata de un compuesto cuya forma libre y/o conjugada con glucuronido es capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica ⁵.

En relación al objetivo principal del presente trabajo, hay que indicar que una serie de estudios preclínicos y epidemiológicos sugiere que los compuestos polifenólicos pueden ser eficaces en la prevención y el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad ⁸. Esto es debido a sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras de la expresión genes, factores clave en el desarrollo de patologías tales como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson ².

Existe una alta probabilidad de que los beneficios, para salud humana, atribuidos al consumo vino tinto se deban a la acción combinada de los distintos componentes que se encuentran en él ⁶. De entre todos los compuestos polifenólicos presentes se han seleccionado, con la finalidad de profundizar en el estudio, aquellos que han sido considerados más relevantes para argumentar el posible efecto neuroprotector del vino tinto. Estos compuestos son la catequina, la epicatequina, la quercetina y el resveratrol.

4.1.1 Catequina y Epicatequina

Son compuestos pertenecientes al grupo de los flavanoles. Su capacidad neuroprotectora se relaciona con sus propiedades antioxidantes. Se trata de elementos que presentan en su estructura grupos hidroxilo y que actúan como donadores de hidrógeno pudiendo neutralizar especies reactivas *in situ*¹⁸. Es mayor en el caso de la epicatequina como consecuencia de la deslocalización de la carga que presenta³. Esta estructura también permite que actúen como quelantes de iones metálicos. Dichos iones catalizan las reacciones por las que especies reactivas de oxígeno y nitrógeno se forman¹¹.

Por otro lado, la catequina ha demostrado ser capaz de inducir la transcripción de los genes que codifican los enzimas superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa a nivel de los astrocitos. Estos enzimas antioxidantes están implicados en la síntesis de glutatión (GSH). En caso de estrés oxidativo el glutatión sintetizado es liberado y actúa protegiendo a las neuronas adyacentes neutralizando las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno³.

Asimismo existen estudios que revelan la implicación de la epicatequina en la mejora de distintos procesos relacionados con la memoria, especialmente cuando se combina con ejercicio⁸. Finalmente la epicatequina y su metabolito mayoritario (3-o-metil(-)-epicatequina) presentan la capacidad de disminuir la neuroinflamación⁵ a través de la inhibición de rutas proapoptóticas, tales como las mediada por ERK 1 /2 y JNK. Estas rutas son estimuladas por citoquinas proinflamatorias, que provocan inflamación, lo que genera un estrés oxidativo en las neuronas y en última instancia pueden causar la muerte celular (Fig.3)⁶.

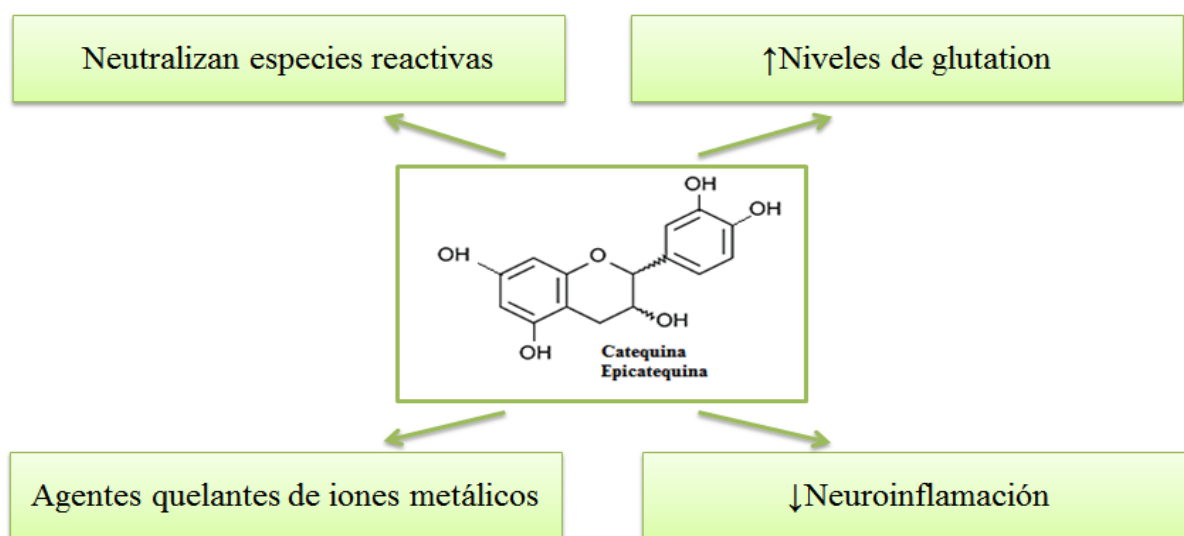


Figura 3. Mecanismos neuroprotectores en los que intervienen la catequina y la epicatequina.

4.1.2 Quercetina

La quercetina pertenece al grupo de los flavonoles. Sus propiedades neuroprotectoras probables derivan de su capacidad para modular distintos mecanismos celulares. Entre ellos destaca la activación de la ruta del *Nrf2-ARE* importante defensa frente al estrés oxidativo ya que el factor Nrf2 resulta ser promotor de la transcripción de genes que codifican enzimas antioxidantes (glutathion transferasa o superoxido dismutasa entre otras). Ciertos estudios han demostrado que la ruta del *Nrf2-ARE*, además presenta la capacidad de modular la formación y degradación de aglomerados de proteínas implicados en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad de Parkinson.

También es capaz de controlar el estado redox de la mitocondria ya que la quercetina se acumula en el interior de la misma, modulando la permeabilidad mitocondrial. Esta función es clave en la supervivencia o muerte celular ⁷, ya que está íntimamente relacionada con la regulación de la sobreactivación de receptores de glutamato, entrada masiva de calcio y excitotoxicidad (Fig.4)¹⁴.

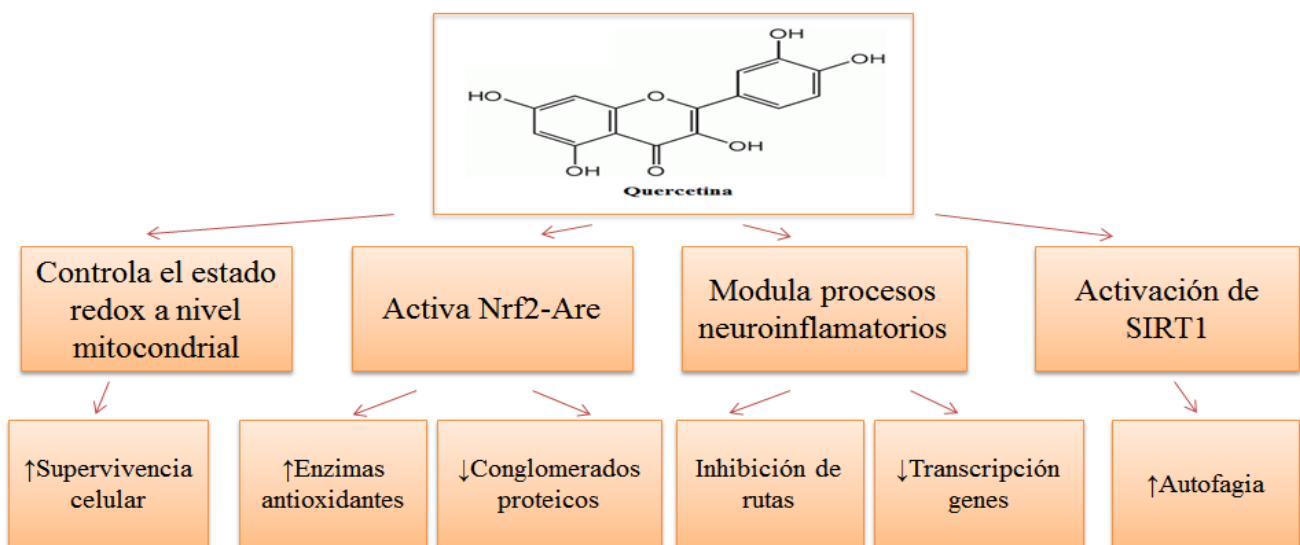


Figura 4. Mecanismos neuroprotectores en los que interviene la quercetina.

Otra actividad neuroprotectora de la quercetina sería el control de los mecanismos neuroinflamatorios. Por un lado bloquea a ciertos factores implicados en la transcripción de genes proinflamatorios como NF- κ B. Por otro inhibe algunas rutas de señalización proinflamatoria como la ruta PI3K/Akt ⁷. Además presenta la capacidad de inducir fenómenos de autofagia, de tal forma que aquel material celular que pudiera ser dañino es degradado por las enzimas hidrolíticas presentes en el interior de los autofagosomas ¹³. Estos fenómenos pueden estar relacionados con la capacidad de modulación de las enzimas sirtuinas por parte de la

quercetina. Dentro de este grupo de enzimas, SIRT1, puede ser activada por la quercetina, siendo una diana terapéutica en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad ya que interviene en procesos como modulación genética, apoptosis o metabolismo mitocondrial². Además se ha estudiado su posible implicación en la mejora de los procesos relacionados con el aprendizaje y la memoria (Fig. 4)⁸.

4.1.3 Resveratrol

El resveratrol pertenece al grupo de los estilbenos. Se trata de un compuesto que ha demostrado tener cierta actividad biológica que pudiera retrasar la progresión de las enfermedades neurodegenerativas, en particular de la enfermedad de Alzheimer y de la enfermedad de Parkinson¹⁰. Su eficacia, a pesar de que presenta una baja biodisponibilidad, se atribuye a su alta bioactividad. Dicho fenómeno ha sido descrito como “la paradoja del resveratrol”⁸.

Sus efectos beneficiosos se relacionan en primer lugar con su capacidad de disminuir el estrés oxidativo disminuyendo entre otros la síntesis de óxido nítrico o la peroxidación lipídica y aumentando las defensas antioxidantes incluyendo los niveles de glutatión⁵. En segundo lugar su actividad antiinflamatoria se basa en la inhibición de la transcripción de citoquinas tales como TNF- α y enzimas como la ciclooxigenasa-2 (COX2) ambas implicadas en procesos inflamatorios¹⁰. Además el resveratrol es capaz de activar la proteína SIRT 1, enzima anteriormente descrita, moduladora de diversos procesos involucrados en la supervivencia celular⁸.

En cuanto a la enfermedad de Alzheimer, el resveratrol ha demostrado inhibir la actividad de la β secretasa, evitando así la posible agregación del péptido β amiloide. Adicionalmente presenta la capacidad de activar el proteosoma y degradar dicho péptido^{5,10}. También es capaz de desestabilizar la estructura de las placas amiloides de tal forma que estas finalmente se disuelvan¹⁰. Adicionalmente ciertos estudios han demostrado su capacidad de regular el flujo sanguíneo a nivel cerebral, hecho relacionado con una mejora de la capacidad de memoria y de la función cognitiva⁵.

Con respecto a la enfermedad de Parkinson, las propiedades del resveratrol para activar la proteína SIRT 1, se han relacionado con la inducción de fenómenos de autofagia y la degradación de la α - sinucleína. De esta forma el componente mayoritario de los cuerpos de Lewy y factor clave en la progresión del Parkinson queda eliminado (Fig.5) ⁸.

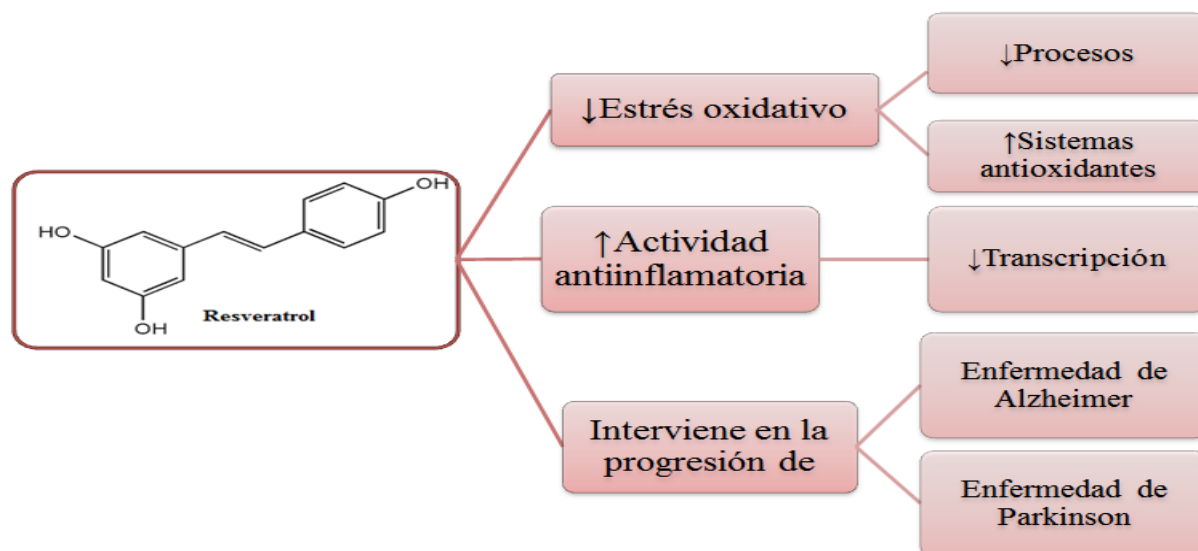


Figura 5. Mecanismos neuroprotectores en los que el resveratrol está implicado.

4.2 Efectos beneficiosos del consumo de alcohol étílico

El alcohol es un elemento principal en la composición del vino tinto. Los efectos del mismo, beneficiosos o perjudiciales, están íntimamente relacionados con la cantidad que cada individuo ingiere ¹⁹.

Un consumo de alcohol compulsivo provoca una aparición y aumento brusco de los niveles de etanol en sangre y ello es la principal causa de los daños ocasionados al organismo. Los síntomas característicos que determinan una intoxicación aguda son: una actitud eufórica y desinhibida seguida de somnolencia y aletargamiento. La neurotoxicidad asociada al etanol tiene su origen en distintos mecanismos entre ellos la alteración de los sistemas de neurotransmisión, el estrés oxidativo o la excitotoxicidad. Todo ello tiene como consecuencia un daño neuronal permanente que contribuye al aumento de incidencia y progresión de las enfermedades neurodegenerativas ¹⁹.

Por otra parte numerosos estudios afirman que un consumo moderado de alcohol étílico tiene efectos neuroprotectores. En primer lugar a nivel vascular, disminuye la agregación plaquetaria y mejora el perfil lipídico (incluyendo un aumento del HDL-colesterol). Además es capaz de reducir algunos de los biomarcadores plasmáticos

relacionados con la inflamación ²⁰. En segundo lugar se ha demostrado que favorece la liberación de acetilcolina, a nivel del hipocampo hecho asociado a una mejora en la función de la memoria ²⁰. Finalmente se ha relacionado con el posible bloqueo en la oxidación de la apolipoproteína E y en consecuencia, una prevención en la formación de placas β amiloides por disminución de su agregación a las mismas ¹⁹.

Aun teniendo en cuenta que el etanol puede tener beneficios *per se*, se ha demostrado que las propiedades beneficiosas, en cuanto a una prevención o mejora en las enfermedades neurodegenerativas, son mayores cuando la bebida alcohólica ingerida es vino tinto en comparación con cerveza y otros licores ¹⁹ debido a la presencia de los compuestos polifenólicos mencionados anteriormente.

4.3 El consumo moderado de vino tinto

En conformidad a lo que se entiende por consumo ligero o moderado de alcohol, el programa de la asociación Wine in Moderation establece que las recomendaciones serían de hasta dos unidades diarias para mujeres y hasta tres unidades diarias para hombres ⁹. La distinción entre hombres y mujeres es consecuencia de sus diferencias anatómicas y metabólicas. En el género femenino generalmente el tamaño corporal así como la cantidad de tejido magro es menor que en el género masculino ²¹, lo que hace que éstas sean más susceptibles a los efectos adversos del etanol ¹⁹.

Resulta importante recalcar que todos los beneficios que se atribuyen al consumo de vino tinto son posibles cuando este se toma en las cantidades adecuadas. Un exceso del mismo no solo provoca que dichos efectos desaparezcan sino que además tiene consecuencias negativas. El vino presenta en su composición distintos alcoholes siendo el mayoritario el etanol, y ello es factor limitante en el equilibrio ingesta/beneficios de este producto ².

Numerosos estudios han caracterizado a través de una curva de crecimiento en forma de J, la relación entre el consumo de vino tinto y un menor riesgo de padecer diversas enfermedades. Aquellos individuos cuyo consumo es regular y moderado se sitúan en el punto más bajo de la curva, abstemios a izquierda y fuertes bebedores a derecha de dicho punto (Fig.6) ².

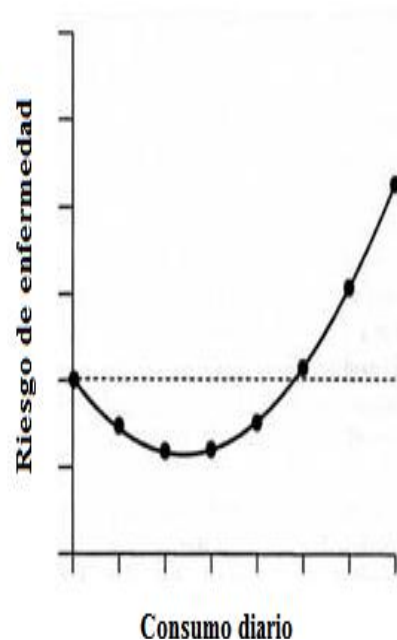


Figura 6. Curva de crecimiento en J

Es necesario puntualizar que a menos de que exista un factor de riesgo para desarrollar alguna enfermedad, relacionada con la ingesta de alcohol, no hay motivo para que un consumidor moderado habitual adulto y sano, cese dicho consumo. Si bien es importante saber que el alcohol no está recomendado, en ninguna dosis, a niños, adolescentes, mujeres embarazadas, individuos con riesgo de alcoholismo, aquellos que padezcan cardiomiopatías, arritmias, depresión, enfermedades de páncreas o hígado, así como personas cuya actividad requiera alta concentración, coordinación y habilidad ²⁰.

4.4 Estilo de vida saludable

En los últimos años ha habido un aumento de la evidencia en la asociación positiva entre hábitos saludables, como la dieta o la actividad física y una disminución en las enfermedades neurodegenerativas. Se ha dedicado especial atención a la dieta mediterránea, la cual ha sido reconocida por la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO), como “Patrimonio Cultural Inmaterial”. En ella se reconoce entre otras pautas, el consumo moderado de vino tinto ⁶. El vino tinto como parte de la dieta adquiere un papel importante. Su ingesta está recomendada en las comidas, ya que parte de los beneficios del mismo se han asociado a su combinación con los alimentos ⁴.

Por otro lado, la hipótesis en la que se postula que la relación entre la disminución de las enfermedades relacionadas con la edad y el consumo de vino tinto se debe, parcialmente, al estilo de vida de los consumidores moderados del mismo es bastante congruente. Se asocia la figura de consumidor moderado a personas no fumadoras y físicamente activas ². Además de las condiciones físicas del individuo existen otros componentes importantes a tener en cuenta como los derivados de los hábitos socio-culturales ²⁰. “El vino y la viña son inseparables de la cultura española” ¹, por esta razón el consumo de vino tinto se asocia a una actividad social, hecho que posiblemente contribuya a los efectos beneficiosos que se le atribuyen ²⁰.

Teniendo todo esto en consideración, los efectos positivos de la ingesta de vino tinto no deben buscarse únicamente en su composición, sino también en todo lo que entraña dicho consumo. Así pues, no se aconsejaría el tomar esta bebida diariamente, de manera forzosa y sin disfrutar de la misma, con la intención de obtener bienes para la salud, como si se considerara un tratamiento. Debe ser un producto que apetezca y agrade, en cuya finalidad se recoja también la experiencia de placer y deleite del consumidor.

5. CONCLUSIONES

El consumo moderado de vino tinto parece tener efectos beneficiosos para la salud y particularmente efectos neuroprotectores. La actividad sinérgica por parte de los elementos que lo constituyen, incluyendo al etanol, es probable que inhiba y/o module numerosos procesos neurodegenerativos relacionados con la EA y la EP, entre los que destacan el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la inadecuada agregación de proteínas.

Los compuestos polifenólicos catequina, epicatequina, quercetina y resveratrol, así como algunos de los compuestos derivados de su metabolismo, han sido descritos como capaces de atravesar la barrera hemato-encefálica y alcanzar el cerebro, órgano donde han de desempeñar sus distintas funciones antioxidantes, antiinflamatorias y moduladoras de la expresión de genes. No obstante, son necesarios estudios que amplíen el conocimiento acerca de la biodisponibilidad y bioactividad de los polifenoles y de los productos resultados de su metabolismo.

Nunca se recomendará su ingesta a niños, adolescentes, embarazadas, ni a personas que padezcan o puedan desarrollar enfermedades relacionadas con el consumo de este producto. Se concluye por tanto que todos los beneficios que puede aportar el vino tinto son posibles siempre que se contemplen en un contexto de estilo de vida saludable, incluyendo una dieta equilibrada y ejercicio físico, así como, se asocian al contexto social que envuelve el disfrutar de cada copa de esta prodigiosa bebida.

6. AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la dirección y ayuda proporcionada por mí tutora Araceli Redondo Cuenca. También quería agradecer a mi familia y amigos el apoyo y la colaboración investigadora prestada durante la elaboración del mismo, aun tratándose de una revisión bibliográfica.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ley 24/2003, de 10 de julio, de la Viña y del Vino, modificada el 13 de mayo de 2015, (BOE núm 165, de 2003)
2. Iriti M, Vitalini S, Fico G, Faoro F. Neuroprotective Herbs and Foods from Different Traditional Medicines and Diets. *Molecules*. 2010 May; 14;15(5):3517-55.

3. Martín S, González-Burgos E, Carretero ME, Gómez-Serranillos MP. Neuroprotective properties of Spanish red wine and its isolated polyphenols on astrocytes. *Food Chem.* 2011 Sep; 1;128(1):40-8.
4. Vasanthi HR, Parameswari RP, DeLeiris J, Das DK. Health benefits of wine and alcohol from neuroprotection to heart health. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012 Jan; 4:1505–1512.
5. Basli, A, Soulet, S, Chaher, N, Merillon, J.-M, Chibane M, Monti J-P. *et al.* Wine polyphenols: potential agents in neuroprotection. *Oxidative Med Cell Longevity*. 2012 Jul ; 805762:14.
6. Caruana M, Cauchi R, Vassallo N. Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Front Nutr*. 2016 Aug; 12:3–31.
7. Elumalai P, Lakshmi S. Role of Quercetin Benefits in Neurodegeneration. En: Mohamed Essa M, Akbar M, Guillermin G, editores. *The Benefits of Natural Products for Neurodegenerative Diseases* Vol 12 de la serie *Advances in Neurobiology*. Suiza: Springer International Publishing Switzerland; 2016 : 229-245.
8. Del Rio D, Rodriguez-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxid Redox Signal*. 2013 May: 18(14):1818–1892.
9. Wineinmoderation.com [Internet]. Bruselas: WIM aisbl. Disponible en <http://www.wineinmoderation.eu/es>.
10. Richard T, Pawlus A.D, Iglesias M.L, Pedrot E, Waffo-Teguo P. *et al.* Neuroprotective properties of resveratrol and derivatives. *Ann N Y Acad Sci* 2011 Jan :1215: 103–108.
11. Pasinetti G.M. Novel role of red wine-derived polyphenols in the prevention of Alzheimer's disease dementia and brain pathology: experimental approaches and clinical implications. *Planta Med*. 2012 Oct;78(15):1614–1619.
12. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou M.C.B, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us?. *Oxid Med Cell Longev*. 2016, 2016 Sep: 7432797.

13. Costa LG, Garrick J.M, Roque P.J, Pellacani C. Mechanisms of Neuroprotection by Quercetin: Counteracting Oxidative Stress and More. *Oxid Med Cell Longev*. 2016, 2016 Jan: 2986796, doi: 10.1155/2016/2986796.
14. del Rosario Campos-Esparza M, and Torres-Ramos M.A. Neuroprotection by natural polyphenols: molecular mechanisms. En: *Central Nervous System Agents*. Vol 10. Mexico;Bentham Science Publishers 2010 Dec; 10(4): 269-277.
15. Guo Y.J, Dong S.Y, Cui X.X, Feng Y, Liu T, Yin M, Kuo SH, Tan E.K. *et al*. Resveratrol alleviates MPTP-induced motor impairments and pathological changes by autophagic degradation of α -synuclein via SIRT1-deacetylated LC3. *Mol Nutr Food Res*. 2016 Oct; 60(10):2161–2175.
16. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr Hosp*. 2012 Feb; 27 (1): 76-89.
17. Gambini J, López-Grueso R, Olaso-González G, Inglés M, Abdelazid K, El Alam IM, *et al*. Resveratrol: Distribution, properties and perspectives. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013 Apr: 48(2):79–88.
18. Martín S, González-Burgos E, Carretero M. E, Gómez-Serranillos M.P. Protective effects of Merlot red wine extract and its major polyphenols in PC12 cells under oxidative stress conditions. *J. Food Sci* 2013 Jan; 78(1) H112–H118.
19. Brust J.C, Ethanol and cognition: indirect effects, neurotoxicity and neuroprotection: a review. *Int J Environ Res Public Health*. 2010 Apr;7(4):1540-57.
20. de Gaetano G, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Badimon L, Bejko D, Alkerwi A. *et al*. Effects of moderate beer consumption on health and disease: A consensus document. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016 Jun;26(6):443-67.
21. Room R, Rehm J. Clear criteria based on absolute risk: reforming the basis of guidelines on low-risk drinking. *Drug Alcohol Rev*. 2012 Mar;31(2):135-40.