



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
EFECTOS BENEFICIOSOS DE ALGUNOS  
POLIFENOLES DE LA UVA SOBRE LA SALUD**

Autor: Andrea Linaje Cámara

D.N.I.: 13172564-G

Tutor: Dr. Baltasar Ruiz Roso Calvo de Mora

Convocatoria: Junio 2015

## ÍNDICE

ÍNDICE.....	2
RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	3
OBJETIVOS.....	4
METODOLOGÍA.....	4
BLOQUE DE CONTENIDOS .....	5
Polifenoles de la uva.....	5
Resveratrol.....	6
Resveratrol como neuroprotector .....	7
El papel del resveratrol en la enfermedad de Alzheimer.....	7
β-amiloide y proteínas tau hiperfosforiladas .....	8
Metabolismo celular .....	9
Inflamación.....	10
Disfunción mitocondrial y ROS .....	11
Acortamiento de telómeros.....	12
El problema de biodisponibilidad.....	12
Estudios en humanos .....	16
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA .....	18

## **RESUMEN**

Las uvas contienen una gran variedad de compuestos fenólicos entre los que se encuentra el resveratrol. En los últimos años se han realizado numerosos estudios que demuestran los efectos beneficiosos de la ingesta de este compuesto, sobre el tratamiento y la prevención de diversas enfermedades incluyendo las neurodegenerativas como es el Alzheimer; enfermedad para la cual no existe un tratamiento eficaz. Es por ello que el potencial terapéutico del resveratrol ha atraído el interés de múltiples investigadores. Las propiedades del resveratrol son debidas fundamentalmente a su acción antioxidante, antiinflamatoria, su capacidad como quelante de metales y de activar SIRT1. Sin embargo, su baja biodisponibilidad y solubilidad dificultan enormemente su aplicación terapéutica. En esta revisión sintetizaremos las propiedades del resveratrol que le confieren efectos neuroprotectores, el problema de su biodisponibilidad así como los numerosos estudios que se están realizando para solucionarlo y los estudios que se han realizado en humanos.

## **INTRODUCCIÓN**

El resveratrol es un compuesto polifenólico natural que pertenece a la familia de los estilbenos. Fue aislado por primera vez de las raíces del eléboro blanco (*Veratrum grandiflorum*), lo que supuso el primer paso destacado para confirmar de forma científica la eficacia de la medicina china. Está presente en la piel y semillas de más de 70 especies diferentes de plantas, incluidas las uvas, bayas, cereales, te y cacahuetes<sup>1</sup>.

En los primeros estudios de los efectos del resveratrol sobre la salud se le consideró el factor esencial de la Paradoja Francesa, un término frecuentemente utilizado para referirse a la relación entre el consumo de vino y una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares a pesar de que la población tuviese una dieta rica en grasas saturadas<sup>2</sup>. Más tarde, diferentes investigaciones fueron mostrando la gran variedad de actividades biológicas que presenta el resveratrol como su actividad antioxidante, antiinflamatoria, fitoestrogénica, vasodilatadora, cardioprotectora y anticancerígena que le ayudan a desempeñar papeles importantes en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, cáncer<sup>3</sup>. Además, juega un papel importante en la prevención de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson isquemia cerebral o la enfermedad de Huntington gracias a que puede atravesar la barrera hematoencefálica<sup>4</sup>.

El Alzheimer es una enfermedad progresiva y degenerativa, además de ser la forma más común de demencia. A día de hoy no hay disponible ninguna terapia que modifique su avance. Las mejores estrategias terapéuticas son las que reconocen el Alzheimer como un síndrome multifactorial<sup>5</sup>.

Los científicos han intentado durante un largo periodo tratar y aliviar la disfunción cognitiva del Alzheimer con gran variedad de tratamientos como los inhibidores de colinesterasa o la memantina, un medicamento antagonista de los receptores NMDA de glutamato. Sin embargo, estos medicamentos producen relativamente pocos beneficios, debido a los complejos mecanismos que producen la enfermedad<sup>3</sup>. Desafortunadamente, actualmente no hay disponible ningún tratamiento que haya mostrado ser capaz de revertir las deficiencias producidas o prevenir la progresión de la enfermedad.

En los últimos años, numerosos estudios han sido realizados para demostrar si el resveratrol puede tener un potencial terapéutico en el Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas. Aunque los estudios sobre el resveratrol y el Alzheimer están todavía en sus comienzos, cada vez más estudios muestran que el resveratrol está involucrado en diferentes trayectorias fisiopatológicas del Alzheimer<sup>3</sup>.

En esta revisión, analizaremos los diferentes efectos beneficiosos del resveratrol sobre la enfermedad de Alzheimer, así como el problema que plantea su baja biodisponibilidad.

## **OBJETIVOS**

- El principal objetivo de este trabajo es revisar el conocimiento actual sobre los efectos del resveratrol en la enfermedad de Alzheimer.
- Contribuir a la difusión del uso del resveratrol como terapia preventiva frente al Alzheimer.
- Explicar los diferentes mecanismos de acción por los que el resveratrol actúa sobre el sistema nervioso ejerciendo su papel neuroprotector.

## **METODOLOGÍA**

Para realizar esta revisión nos hemos centrado en los últimos estudios publicados sobre un único polifenol presente en la uva y uno de los múltiples efectos sobre la salud que pueda

tener. En este caso, nos hemos decantado por los efectos que el resveratrol pueda presentar sobre la enfermedad de Alzheimer.

La búsqueda la hemos realizado en las bases de datos “PubMed”, “Google Académico” y “Elsevier” durante enero de 2015 con los términos “Alzheimer”, “resveratrol”, “estilbenos”, “uva”, “*Vitis vinífera*”, “extracto de semilla de uva”, “envejecimiento”, “neuroprotección”, “desórdenes neurodegenerativos” y “sistema nervioso” tanto en español como en inglés. De todas las publicaciones encontradas seleccionamos las editadas en los últimos 5 años y, dentro de ellas, las que tuviesen los textos completos. Esto nos ha servido para identificar efectos relevantes del resveratrol en el Alzheimer que desarrollaremos en los apartados posteriores.

## **BLOQUE DE CONTENIDOS**

### **Polifenoles de la uva**

La uva es una fruta originaria de Europa y de oriente medio, que pertenece a la familia de las Vitáceas y al género *Vitis*.

En la uva, los polifenoles se localizan principalmente en las pepitas y la piel, englobando una gran diversidad de estructuras químicas caracterizadas por la presencia de más de un grupo fenol por molécula<sup>6</sup>. Estas moléculas son importantes para la fisiología de las plantas ya que aportan resistencia frente a microorganismos e insectos, y además, ayudan a preservar su integridad frente al estrés ambiental<sup>7</sup>.

Simplificando su clasificación, es posible señalar que existen dos grupos generales de compuestos: los no flavonoides y los flavonoides<sup>8</sup>.

- No flavonoides
  - Ácidos fenólicos
    - Ácido cinámico
    - Ácido benzoico
  - Estilbenos: resveratrol
- Flavonoides
  - Antocianidinas: cianidina y malvidina
  - Flavanoles o taninos catéticos: epicatequina, galocatequina, epigallocatequina y catequina

- Flavonoles: derivados del quercetol, derivados de mirecetol y glucósidos de isorramnetol)
- Flavonas (naringenina)
- Proantocianidinas o taninos condensados

En las últimas décadas se ha producido un aumento en el interés por este tipo de compuestos debido a las numerosas evidencias científicas sobre los beneficios que produce su ingesta sobre la salud. Se ha demostrado que consumirlos tiene un impacto positivo sobre la incidencia de enfermedades cardiovasculares o el cáncer, además de proteger frente a procesos neurodegenerativos y ayudar a mantener en buen estado las capacidades cognitivas en ancianos<sup>6,9</sup>. Gran parte de estas características se atribuyen a la actividad antioxidante, antiinflamatoria y la capacidad de quelar diversos metales de los polifenoles. Los últimos estudios sobre los polifenoles profundizan en la relación entre el resveratrol y la neuroprotección, lo que procedo a explicar en las próximas líneas.

### **Resveratrol**

El resveratrol es el polifenol más importante del grupo de los estilbenos.

La principal fuente de resveratrol es el hollejo de la uva, donde se encuentra bajo su forma “trans” y como derivado glicosilado<sup>8</sup>.

Está presente en valores del orden de 20µg/g<sup>8</sup> en uvas maduras, pero sus niveles son muy variables ya que se sintetizan como respuesta a lesiones físicas, infecciones por patógenos, deficiencias nutricionales, fluctuaciones de temperatura, o incluso exposición a ozono o a radiación ultravioleta<sup>10</sup>. Además, su concentración también depende del tipo de uva.

Otras fuentes de resveratrol son los frutos secos (nueces, cacahuetes), partes leñosas del pino, moras y otros frutos silvestres<sup>11</sup>.

El resveratrol es referido por la industria farmacéutica como una molécula “sucia”, lo que significa que su actividad biológica no se debe a un solo mecanismo de acción, sino que parece interaccionar con diferentes dianas moleculares, como ciclooxigenasas, reductasas ribonucleótidas y DNA polimerasas. Así pues, su actividad debe explicarse un como resultado de varias acciones complementarias en diferentes rutas bioquímicas<sup>12</sup>.

Tiene acción antioxidante y antiinflamatoria. Además, se ha demostrado su actividad anticancerígena, su eficacia en la prevención de enfermedades cardiovasculares, así como sus efectos en diferentes patologías y procesos relacionados con el envejecimiento<sup>1</sup>.

Actualmente, se estudian sus efectos sobre la respuesta inmunitaria, diversos tipos de cáncer, envejecimiento y enfermedades neurodegenerativas. Parece que incluso podría proteger frente al daño cerebral y medular asociado a isquemia y a lesión traumática<sup>10</sup>.

### **Resveratrol como neuroprotector**

El Resveratrol tiene un papel muy importante en la prevención y regulación de la progresión de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson, isquemia cerebral o la enfermedad de Huntington. Esto se debe a la capacidad del resveratrol de entrar en el flujo sanguíneo después de la formación de un conjugado glucurónico que puede atravesar la barrera hematoencefálica<sup>1</sup>.

La patogénesis de estas enfermedades se ve influenciada de manera importante por el daño originado por los radicales libres y el estrés oxidativo. Se produce un desequilibrio entre los radicales libres intracelulares y los mecanismos de defensa antioxidantes expresándose como un daño irreversible sobre las neuronas<sup>10</sup>.

Por ello se cree que el resveratrol puede actuar como neuroprotector reduciendo el daño oxidativo, además de reducir la disfunción mitocondrial, y la inflamación crónica mediante la mejora de la función vascular y la activación de los genes de la longevidad incluidas las sirtuinas<sup>13</sup>.

### **El papel del resveratrol en la enfermedad de Alzheimer**

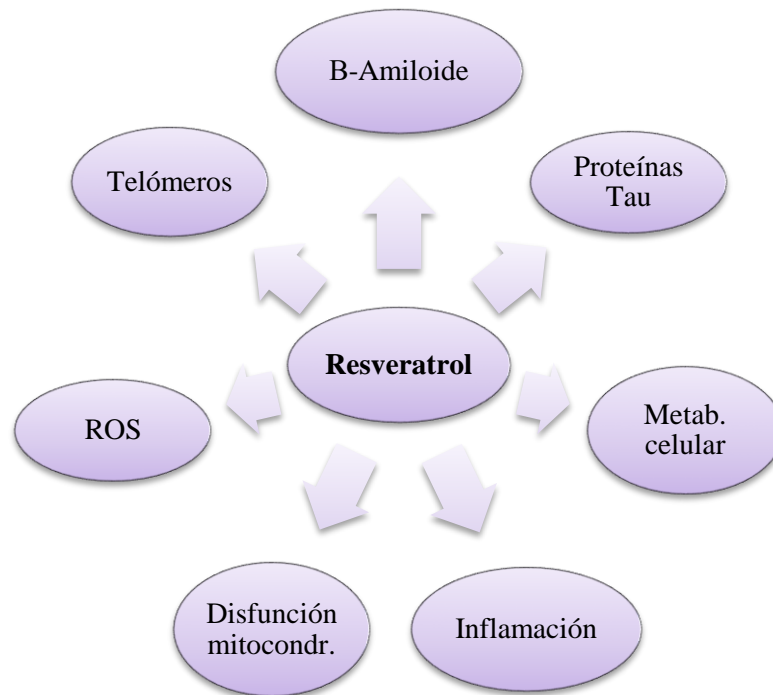
La enfermedad de Alzheimer es la enfermedad neurodegenerativa más común. Con una prevalencia alrededor del 1-5% en las personas mayores de 65 años, representa el 65% de todas las demencias<sup>10</sup>.

Actualmente, la patogénesis y progresión del Alzheimer no está bien demostrada debido a su elevada complejidad. Es por esto que la mayoría de los tratamientos son insuficientes para abarcar todos los aspectos de la enfermedad.

Los rasgos característicos histopatológicos han sido estudiados de forma extensa. Estos son las placas seniles -compuestas principalmente por depósitos insolubles de péptidos  $\beta$ -amiloides-, ovillos neurofibrilares - compuestos por proteínas tau hiperfosforiladas-, una atrofia severa del cerebro, así como la presencia de áreas con inflamación crónica<sup>14</sup>.

La formación de las placas de amiloide y ovillos neurofibrilares promueve una respuesta proinflamatoria y una activación de vías neurotóxicas, conduciendo a la disfunción y muerte de las células cerebrales<sup>10</sup>.

Un estudio reciente sobre los determinantes de la edad ha propuesto nueve distintivos del proceso. No debe sorprendernos que la mayoría de ellos están también relacionados con el desarrollo y la progresión del Alzheimer, y especialmente cinco son modulados por el resveratrol<sup>5</sup>.



#### $\beta$ -amiloide y proteínas tau hiperfosforiladas

El bloqueo de la acumulación de  $\beta$ -amiloide, que forma las placas seniles, y la inhibición de la hiperfosforilación de tau, que da lugar a ovillos neurofibrilares, son dos procesos considerados esenciales para prevenir o, al menos retrasar el empeoramiento cognitivo relacionado con el Alzheimer<sup>5</sup>.

Estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que el resveratrol tiene la capacidad de inhibir la formación de péptidos  $A\beta$  gracias a que incrementa la actividad de una sirtuina específica, SIRT1<sup>15</sup>. Las sirtuinas, son un grupo de genes que ejercen un papel protector frente a enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Son capaces de desacetilar y controlar la actividad de varios factores de transcripción, entre ellos algunos relacionados con el

aprendizaje y la memoria. Unos altos niveles de sirtuinas podrían tener efecto en el desarrollo de las neuronas. Además, promueven la supervivencia y tolerancia al estrés oxidativo en el sistema nervioso central<sup>10</sup>.

De este modo, el resveratrol, mediante la activación dependiente de sirtuinas de un dominio metaloproteínasa y desintegrina, se interpone de manera eficaz en la cascada de formación  $\beta$ A, reduciendo así su producción inducida por especies reactivas de oxígeno (ROS) además de por la neuroinflamación<sup>5</sup>.

También es capaz de incrementar el aclaramiento liposomal y metabolismo de  $A\beta$  mediante la activación de una AMP-quinasa, y puede rescatar a neuronas del hipocampo y células PC12 de la toxicidad inducida estos péptidos<sup>16</sup>.

Otras vías implicadas en la neuroprotección por resveratrol frente al péptido  $\beta$ A serían proteínasa C (PKC) y proteínas activadas por mitógenos (MAPK). En los últimos estudios se ha sugerido que el resveratrol podría ser un inhibidor de acetilcolinesterasa, lo que apoyaría su posible aplicación en la enfermedad de Alzheimer<sup>10</sup>.

En cuanto a Tau, es una proteína asociada a microtúbulos (MAP) con una elevada solubilidad y que cumple con la función de estabilizarlos. Cuando Tau es fosforilada forma agregados conocidos como tautopatias.

Los efectos de la fosforilación y acumulación de tau están menos estudiados. Sin embargo, la activación de sirtuinas mediada por resveratrol puede conducir a una directa desacetilación o acetilación de tau, promoviendo de este modo su degradación proteosomal<sup>17</sup>. Además, puede reducir la toxicidad de tau fosforilada favoreciendo la desacetilación del receptor gamma peroxisomal, y de p53<sup>5</sup>.

### Metabolismo celular

Dietas ricas en calorías se asocian con mayor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer, por lo que se ha propuesto la restricción calórica como un factor de protección<sup>10</sup>.

La restricción calórica se considera una medida eficaz para aumentar la esperanza de vida en diferentes modelos animales. Se han observado de manera irrevocable efectos beneficiosos en ensayos preclínicos con modelos de Alzheimer y envejecidos sobre la capacidad de aumentar la esperanza de vida, además de mantener la función cognitiva<sup>5</sup>.

En este contexto, el Resveratrol se considera un análogo de la restricción calórica induciendo la expresión de SIRT1 que pone en marcha una cascada dependiente de PGC-

1 $\alpha$  que finalmente conduce a una mejora de la función mitocondrial, biogénesis y estimula el consumo celular de ROS<sup>5</sup>.

El resveratrol permite mantener los efectos de una dieta hipocalórica sin variar la ingesta<sup>11</sup>.

### Inflamación

Estudios recientes muestran que la neuroinflamación contribuye en la progresión de diferentes enfermedades neurodegenerativas incluida el Alzheimer. Sin embargo, no se conoce completamente cuando y como surge la inflamación en la evolución del Alzheimer<sup>18</sup>.

Los cambios inflamatorios que se observan en el cerebro enfermo de Alzheimer se deben a una respuesta frente a la activación de microglía, astrocitos; la expresión de mediadores de la inflamación así como radicales libres neurotóxicos (ROS, NOS) y varios neurotransmisores especialmente en los depósitos de  $\beta$ A<sup>18</sup>. Existen numerosas evidencias (en cultivos celulares y ratones) que indican que la acumulación de amiloide está relacionada con esta respuesta inflamatoria<sup>3</sup>.

La activación de la microglía provoca la liberación de gran cantidad de ROS (radicales hidroxilo, radicales superóxido y peróxido) provocando de este modo la oxidación de proteínas, peroxidación de lípidos y la fragmentación del DNA<sup>1</sup>. Esto contribuye al empeoramiento cognitivo en cerebros enfermos de Alzheimer.

La gran contribución de los mecanismos inflamatorios en la enfermedad de Alzheimer ha motivado investigación sobre diferentes tratamientos antiinflamatorios entre los que destacan los inhibidores e COX-2<sup>18</sup>.

El resveratrol es efectivo reduciendo la neuroinflamación tanto *in vitro* como *in vivo*. Los mecanismos por los que el Resveratrol reduce la neuroinflamación no son conocidos. La mejor explicación parece estar relacionada con una vía dependiente de sirtuinas cuya activación deriva en el bloqueo de la activación de la microglía<sup>5</sup>.

Se ha demostrado que la acción antiinflamatoria del resveratrol previene la activación de macrófagos y células de la microglía en modelos murinos, además de prevenir el efecto proinflamatorio de A $\beta$  en macrófagos inhibiendo la activación de STAT1 y STAT3, y la activación de NF $\kappa$ B al interferir con la fosforilación de IKK y I $\kappa$ B<sup>19</sup>.

La activación de NF- $\kappa$ B induce muerte neuronal y finalmente culmina con neurodegeneración. El tratamiento con resveratrol o la expresión al alza de SIRT1 reduce

marcadamente la señalización NF- $\kappa$ B estimulada por el péptido  $\beta$ A, y muestra fuertes efectos neuroprotectores<sup>10</sup>.

Otra conexión entre el Alzheimer y la acción neuroprotectora del Resveratrol es su capacidad para disminuir la expresión de iNOS, prostaglandina E2 (PGE2), catepsinas y NO modulado por NF $\kappa$ B<sup>20</sup>.

Diferentes estudios han demostrado que los astrocitos del cerebro tienen efectos positivos y negativos sobre el sistema nervioso central. Son utilizados como una fuente de nutrientes por las neuronas y ayudan a mantener el balance iónico extracelular, así como el aclaramiento y degradación de A $\beta$ . Los astrocitos también secretan prostaglandinas, interleukinas, leucotrienos, tromboxanos y forman agrupaciones alrededor de los depósitos A $\beta$ . Un estudio de Simao y colaboradores muestra que el pretratamiento con Resveratrol (30mg/kg) reduce de forma significativa la activación de NF $\kappa$ B y JNK y disminuye la isquemia cerebral por la activación de la astrogliá, microgliá, y la regulación de iNOS y COX-2<sup>1</sup>.

#### Disfunción mitocondrial y ROS

Las mitocondrias cumplen un papel esencial en el bienestar celular. Estos orgánulos se encargan de proporcionarla energía, de controlar su metabolismo e intervienen en la señalización intracelular. Además, la mitocondria también regula la muerte celular a través de la liberación de factores apoptóticos, bloqueo del suministro de energía y la generación y liberación de ROS.

En enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer, están presentes diferentes alteraciones mitocondriales<sup>5</sup>.

Una excesiva acumulación de ROS en el cerebro produce un estrés oxidativo considerado la causa subyacente de la patogénesis de un gran número de desórdenes neurodegenerativos<sup>1</sup>. Un incremento en los niveles de ROS, o alguna disfunción en los mecanismos antioxidantes celulares pueden conducir a un daño sobre proteínas y ácidos grasos insaturados presentes en membranas. Esto da lugar a una peroxidación lipídica, oxidación proteica y posteriormente la pérdida de la integridad de la membrana que incrementa su permeabilidad al calcio. Además, se produce un daño en las membranas neuronales y, finalmente, una disfunción de la memoria<sup>1</sup>.

Diversos estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que ROS incrementa la producción de A $\beta$  que, a su vez, induce estrés oxidativo, lo que acelera la progresión del Alzheimer.

Los antioxidantes provenientes de la dieta deben ser considerados por su potencial utilidad en la prevención del daño neuronal y desordenes neurodegenerativos<sup>1</sup>.

El Resveratrol contrarresta la producción mitocondrial de ROS a través de tres mecanismos principales: (1) mediante una recogida eficiente de los radicales libres que se producen en los tejidos, (2) mediante la inducción de varias enzimas antioxidantes como SOD, catalasas, y glutatión peroxidasa y la disminución de la actividad de enzimas que intervienen en el desarrollo del estrés oxidativo, y (3) incrementando el funcionamiento mitocondrial y la biogénesis mediante la activación de la vía SIRT1-PGC-1 $\alpha$ , estimulando de este modo, la eficiencia bioenergética mitocondrial<sup>5</sup>. También es capaz de moderar su producción mediante la inhibición de genes pro-oxidativos.

#### Acortamiento de telómeros

Durante el envejecimiento celular y el Alzheimer se produce un acortamiento en los telómeros. La presencia de unos telómeros cortos hace más vulnerable el DNA frente a agresiones externas (radiación UV, producción de ROS...) lo que finalmente conduce a un funcionamiento celular anormal y a la muerte celular<sup>5</sup>.

Los polifenoles tienen un impacto positivo sobre el mantenimiento de la longitud de los telómeros. El Resveratrol en particular promueve la expresión de la helicasa dependiente de ATP del síndrome de Werner –envejecimiento acelerado–; un factor de mantenimiento de telómeros, así como, incrementa la actividad de la telomerasa mediante la activación de una vía dependiente de SIRT1 y protege a los telómeros y DNA de los daños producidos por ROS gracias a sus propiedades captadoras de radicales libres<sup>5</sup>.

#### **El problema de biodisponibilidad**

El medio interno del SNC se encuentra aislado de la circulación sanguínea por una estructura conocida como barrera hematoencefálica (BHE), que es permeable al flujo de agua, algunos gases, nutrientes y moléculas lipofílicas a través de difusión pasiva y lo protege de la entrada de algunos tóxicos. Los polifenoles solo pueden actuar sobre el cerebro si consiguen atravesarla. Estudios *in vitro* muestran que la permeabilidad de la BHE hacia los polifenoles depende de diferentes factores como su lipofilia o polaridad.

En el caso del resveratrol, este es un compuesto lipófilo de bajo peso molecular (228 Da) por lo que puede atravesar fácilmente la membrana mediante difusión pasiva<sup>1</sup>.

El resveratrol posee una alta bioactividad, pero su baja biodisponibilidad es desconcertante. A pesar de que su absorción oral parece ser de, al menos un 75%, su pobre solubilidad en agua (<1mg/ml), baja vida media (8-14min), labilidad, metabolización y aclaramiento rápido lo que resulta en una limitación a la hora de que se alcancen unas concentraciones eficaces en sangre y tejidos. Además, el trans-resveratrol es fotosensible, fácilmente oxidado y presenta características farmacocinéticas desfavorables<sup>1</sup>.

La aplicación satisfactoria del resveratrol en práctica clínica supone un desafío tanto médico como farmacotecnológico. Por ello, recientemente, se han desarrollado gran variedad de estudios con el objetivo de obtener una formulación que estabilice y proteja al resveratrol de la degradación, además de mejorar tanto su solubilidad como biodisponibilidad para lograr una liberación sostenida y, finalmente, transportar el resveratrol a localizaciones específicas. Las principales estrategias son la búsqueda de análogos y la elaboración de nuevos sistemas de liberación de trans-resveratrol.

Los análogos metilados del resveratrol poseen actividades biológicas similares, pero presentan una mayor biodisponibilidad debido a que son fácilmente transportados al interior de las células y son más resistentes a la degradación<sup>3</sup>. Se ha demostrado que una exposición sistémica a pterostilbenos, un derivado dimetilado del resveratrol, durante 14 días consecutivos tiene como resultado una elevación significativa de la concentración del mismo en plasma si lo comparamos con la administración de una dosis similar de resveratrol en ratones. En el tratamiento con pterostilbenos también se observa un incremento en la biodisponibilidad de hasta 7 veces frente al tratamiento con resveratrol<sup>1</sup>. Una investigación reciente con el objetivo de mejorar la biodisponibilidad del trans-resveratrol modificando su estructura para reducir la glucuronidación que sufre durante su metabolismo ha puesto al descubierto tres nuevos derivados de estilbeno. Estos derivados del trans-resveratrol con sustituyentes hidroxilo, nitrógeno aromático, y carboxilo, son menos propensos a la glucuronidación, lo que sugiere que los análogos del trans-resveratrol mejoran su biodisponibilidad y podrían ser nuevas alternativas terapéuticas a desarrollar<sup>1</sup>.

En cuanto a la elaboración de nuevos sistemas de liberación, encontramos diferentes propuestas: (1) Amiot et al., consiguieron mejorar de forma significativa la absorción oral

y biodisponibilidad del trans-resveratrol (+780%) con una forma galénica que consiste en polvos naturales de trans-resveratrol disueltos en una mezcla formada por polisorbato 20 y un dioleato de glicerina. Una dosis de esta mezcla se produce una concentración en plasma de resveratrol 10 veces mayor si lo comparamos con una dosis de resveratrol<sup>3</sup>.

(2) Con el objetivo de lograr una liberación sostenida del resveratrol se han utilizado diferentes formas multiparticulares milimétricas o micrométricas y transportadores coloidales nanométricos.

Das et al., descubrieron que un sistema formado por uniones Ca-pectina y Zn-pectina podía encapsular una gran cantidad de resveratrol y podrían ser utilizados para conseguir una liberación específica al final del tracto gastrointestinal<sup>3</sup>.

En la investigación de Frozza et al., trans-resveratrol fue cargado en nanocápsulas lipídicas. Como resultado se consiguió incrementar la concentración del estilbeno en tejidos cerebrales y la estabilidad del resveratrol fue mejorada en comparación con el resveratrol libre<sup>3</sup>.

Los sistemas microparticulares quizás sean la mejor manera para controlar la liberación y mejorar la biodisponibilidad del resveratrol.

Por otro lado, se ha investigado la complejación del resveratrol con ciclodextrinas con el objetivo de aumentar su solubilidad. Las ciclodextrinas pueden solubilizar fármacos hidrofóbicos y formar polímeros utilizados en la liberación controlada de diferentes sustancias. Por medio de la transformación de ciclodextrina cristalina en mezclas amórficas de diferentes isómeros, la biodisponibilidad de sustancias poco solubles, incluido el resveratrol, puede verse incrementada. En un estudio del resveratrol en humanos, el efecto antioxidante se vio incrementado gracias al tratamiento con una formulación que contenía  $\beta$ ciclodextrina en comparación con la formulación en la que se encontraba solo el trans-resveratrol<sup>3</sup>.

Las nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) pueden ser una alternativa a utilizar como transportadores del resveratrol. La solubilidad, estabilidad y liberación intracelular del resveratrol se ven mejoradas dentro de SLN. En el estudio de Jose et al., el resveratrol cargado en SLN tenía la misma efectividad que el resveratrol libre, pero SLN incrementa notablemente la concentración de resveratrol en el cerebro en comparación con el resveratrol libre. Por tanto, los resultados muestran que el resveratrol cargado en SLN es un prometedor sistema terapéutico para alcanzar los tejidos cerebrales<sup>3</sup>.

En otro estudio, las formulaciones liposómicas fueron elegidas como transportadoras de resveratrol. Los liposomas mostraron proteger al resveratrol frente a la degradación y metabolismo además de aumentar su biodisponibilidad<sup>3</sup>.

Recientemente Csiszar et al., (2014) informaron de que la encapsulación del resveratrol en liposomas de fácil liberación era más eficiente que en liposomas convencionales. Además, se acentúa la liberación de resveratrol en células envejecidas que conduce a la activación de sistemas de defensa antioxidantes dirigida por Nrf2<sup>1</sup>.

El uso de derivados de Polietilenglicol muestra una mejora en la libración. El PEG como vehículo oral, no es un polímero toxico, tiene una elevada solubilidad en agua, es no teratogénico y no inmunogénico, y además, muestra propiedades antigénicas. Se desarrollaron dos tipos de conjugados aa-resveratrol-PEG demostrando que la solubilidad del resveratrol aumentaba hasta 900mg/ml, recalcando el potencial de compuestos polietilenglicolados como sistemas efectivos para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad del resveratrol<sup>1</sup>.

<b>Análogos del resveratrol</b>	<b>Mejoras frente a la admón. de Res</b>
Psteroestilbenos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; BD y [Res] en plasma</li> </ul>
tRes + sustituy. hidroxilo, N aromático o carboxilo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; BD</li> </ul>
<b>Nuevos sistemas de liberación</b>	
Polisorbato20 + dioleato de glicerina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 x [Res] plasma</li> </ul>
Cápsulas de Ca- pectina o Zn- pectina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liberación a nivel gi.</li> </ul>
Nanocápsulas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; [Res] en cerebro</li> <li>• &gt; Estabilidad</li> </ul>
Complejos de ciclodextrinas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; Solubilidad</li> <li>• &gt; Activ. antioxidante</li> </ul>
Nanopartículas lipídicas sólidas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; [Res] en cerebro</li> </ul>
Liposomas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protegen frente a la degrad.</li> <li>• &gt; BD</li> </ul>
PEG	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; Solubilidad y BD</li> </ul>

## **Estudios en humanos**

Actualmente la evidencia de que el resveratrol beneficia en el tratamiento del Alzheimer, tanto *in vitro* como *in vivo*, se encuentra en crecimiento. Sin embargo, los ensayos realizados hasta ahora no nos permiten confirmarlo.

Esta evidencia se inicia con el estudio de casos y controles anidado *Copenhagen City Heart Study* (Truelsen et al., 2002) que demostró que un consumo mensual y semanal de vino tinto está relacionado con un menor riesgo de sufrir demencia<sup>21</sup>. Esta conclusión supuso un gran impulso para el comienzo de la gran cantidad de estudios con el objetivo de identificar como se produce esta protección.

A día de hoy hay en curso numerosos ensayos clínicos que estudian los efectos del resveratrol en enfermedades neurodegenerativas. Algunos de gran relevancia son:

1. En 2010 Kennedy DO et al., en un ensayo de doble ciego controlado por placebo con voluntarios sanos que reciben dos dosis (250 y 500 mg) de *trans*-resveratrol en diferentes días mostró, durante la evaluación de los resultados, una concentración total de los niveles de desoxihemoglobina en la corteza frontal sorprendentemente elevada, lo que sugiere una mayor captación de oxígeno por las células cerebrales. La actividad cognitiva no se vio afectada<sup>22</sup>. Nos permite concluir que el resveratrol es capaz de modular las variables del flujo sanguíneo cerebral.
2. En otro ensayo intervencional aleatorizado frente a placebo, se administró a 60 enfermos de Alzheimer un líquido formado por resveratrol, glucosa (precursor de los sustratos del metabolismo oxidativo cerebral) y malato (proveedor de energía en el ciclo de Krebs) como suplemento dietético. La Glucosa y el malato aportan electrones que regeneran la forma reducida del resveratrol bajo la regulación normal del metabolismo cerebral. Los pacientes que tomaron este suplemento mostraron mejores resultados en los test de evaluación de la cognición que los pacientes con placebo. Esto muestra que un suplemento dietético de resveratrol puede ser útil en el tratamiento del Alzheimer junto con el tratamiento farmacoterapéutico<sup>23, 24</sup>.
3. Comparar la suplementación con resveratrol frente a la restricción calórica, la suplementación de omega-3, y frente a placebo durante 6 meses en discapacitados leves es el objetivo de un estudio que se encuentra en fase 4 y sin resultados publicados<sup>23, 25</sup>.

Además, se han iniciado diferentes ensayos clínicos que aún se encuentran en fase I para evaluar la farmacocinética y seguridad del resveratrol en humanos, así como también sus efectos en el tratamiento de distintas enfermedades en las que el envejecimiento es un factor de riesgo como las de Alzheimer, Parkinson, Huntington y diferentes tipos de cáncer.

Debido a que aún no existen datos clínicos conclusivos, se requiere mayor investigación en este campo.

## **CONCLUSIONES**

Es plausible reconocer al resveratrol como una herramienta prometedora en el desarrollo del tratamiento terapéutico del AD por su capacidad de inducir el aclaramiento de péptidos A $\beta$  y la degradación proteosomal de Tau, de reducir el estrés oxidativo, la neuroinflamación y proteger a los telómeros de la degradación, además de mejorar la función mitocondrial.

La mayoría de los efectos están asociados con su actividad como neutralizador de radicales libres y por su capacidad de activar SIRT1.

La aplicación clínica del resveratrol esta dificultada por numerosos problemas como son su pobre biodisponibilidad, su baja solubilidad o su fácil degradación. Es por ello que los científicos están intentando localizar los detalles del mecanismo y el modo de administración más apropiado del resveratrol. La síntesis *de novo* de análogos del resveratrol, y la mejora de sistemas de liberación parecen representar las principales soluciones para hacer frente a estas limitaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shraddha D. Rege, et all. “Neuroprotective effects of resveratrol in Alzheimer disease pathology”. *Frontiers in Aging Neuroscience* [Internet]. 2014 [citado enero 2015]; 6 (218): 1-8.  
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161050/>
2. Jean Ferrières. “The French paradox: lessons for other countries”. *Heart* [Internet]. 2004 [citado enero 2015]; 90 (1): 107-111. Disponible en:  
<http://heart.bmj.com/content/90/1/107.long>
3. Teng Ma, et all. “Resveratrol as a Therapeutic Agent for Alzheimer’s Disease”. *BioMed Research International* [Internet]. 2014 [citado enero 2015]; 2014: 1-10. Disponible en:  
<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/350516/>
4. Joseph A. Baur and David A. Sinclair. “Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence”. *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 2006 [citado en enero 2015]; 5 (6): 493-506. Disponible en: <http://revidox.pe/descargar/therapeutic-potential-of-resveratrol.pdf>
5. Granzotto A, Zatta P. “Resveratrol and Alzheimer’s disease: message in a bottle on red wine and cognition”. *Frontiers in Aging Neuroscience* [Internet]. 2014 [citado enero 2015]; 6 (95): 1-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4030174/>
6. Bartolomé B.; Moreno-Arribas M. V. “Polifenoles del vino y microbiota humana: modulación y metabolismo”. En: Martínez Álvarez J. R., De Arpe Muñoz C., Villarino Marín A., editores. *Avances en Alimentación, Nutrición y Dietética*. España: Editorial Nemira; 2012. p. 157-166
7. “Polifenoles y sus usos en el cáncer”. *Biotech magazine* [Internet]. 2008. Disponible en:  
<http://www.mkm-pi.com/biotech/50020080742-polifenoles-y-sus-usos-en-el-cancer/>
8. Hernán Ojeda. “Los compuestos fenólicos de la uva”. *Revista Enología*. 2007; 4: 1-11.  
Disponible en:  
[http://www.revistaenologia.com/pdf/n22\\_ENO\\_Compuestos\\_Fenolicos\\_Ojeda\\_.pdf](http://www.revistaenologia.com/pdf/n22_ENO_Compuestos_Fenolicos_Ojeda_.pdf)
9. Morales Segura MA, Figueroa Marín H, Bustamante Delgado SE. “Bases farmacológicas y clínicas del extracto de *Vitis vinífera* en patologías asociadas al estrés oxidativo”. *Revista de Fitoterapia*. 2003; 3 (2): 135-144
10. López-Miranda V, Soto-Montenegro ML, et all. “Resveratrol: un polifenol neuroprotector de la dieta mediterránea”. *Rev. Neurología*. 2012; 54 (6): 349-356.  
Disponible en: <http://www.revneurolog.com/sec/resumen.php?or=pubmed&id=2011611>

11. Millán Parrilla F, Serrano Sanmiguel G, Expósito Martín IL. “Nuevos retos en el tratamiento antienvjecimiento”. *SaludEstética*. 2008 Mayo: 66-70
12. S. Muñoz Quezada, J. Olza Meneses, C. Gómez Llorente. “Compuestos bioactivos de los alimentos de origen vegetal”. En: A. Gil Hernández, M.D Ruiz López. *Tratado de nutrición: composición y calidad nutritiva de los alimentos*. Tomo 2. 2ª ed. Madrid: Médica Panamericana D.L.; 2010. p. 399-426
13. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Flöel A. “Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults”. *The journal of neuroscience*. 2014; 34 (23): 7862-7870. Disponible en: <http://www.jneurosci.org/content/34/23/7862.long>
14. Perl DP. “Neuropathology of Alzheimer's Disease”. *Mt Sinai J Med [Internet]*. 2010 [citado en enero de 2015]; 77(1): 32–42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2918894/>
15. Porat Y, Abramowitz A, y Gazit E. “Inhibition of Amyloid Fibril Formation by Polyphenols: Structural Similarity and Aromatic Interactions as a Common Inhibition Mechanism”. *Chem Biol Drug Des [Internet]*. 2006 [citado enero 2015]; 67(1): 27-37. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-0285.2005.00318.x/full>
16. Moon HJ., Xiang LP., et all. “Resveratrol Oligomers from *Vitis amurensis* Attenuate b-Amyloid-Induced Oxidative Stress in PC12 Cells”. *Biol Pharm Bull [Internet]*. 2007 [citado enero 2015]; 30 (6): 1130-1134. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/30/6/30\\_6\\_1130/pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/30/6/30_6_1130/pdf)
17. Min SW, Cho SH et all. “Acetylation of Tau Inhibits Its Degradation and Contributes to Tautopathy”. *Neuron [Internet]*. 2010 [citado enero 2015]; 67(6): 953–966. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3035103/>
18. Krause DL, Muller N. Neuroinflammation, microglia and implications for anti-inflammatory treatment in Alzheimer’s disease. *Int J Alzheimers Dis*. 2010; 2010: 732806. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2925207/>
19. Capirolla H. et all. Resveratrol mitigates lipopolysaccharide- and A $\beta$ -mediated microglial inflammation by inhibiting the TLR4/NF- $\kappa$ B/STAT signaling cascade. *J Neurochem [Internet]*. 2012 [citado enero 2015]; 120(3): 461–472. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253186/>
20. Kim Y. A. et all. Resveratrol inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in  $\beta$ -amyloid-treated C6 glioma cells. *Int J Mol Med*.

[Internet] 2006 [citado enero 2015]; 17(6):1069-75. Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/ijmm/17/6/1069>

21. Franco R, Cedazo-Minguez A. "Successful therapies for Alzheimer's disease: why so many in animal models and none in humans?" *Frontiers in pharmacology* [Internet]. 2014 [citado enero 2015]; 5 (146): 1-10. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4070393/>

22. Kennedy DO., et all. "Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation". *Am J Clin Nutr.* [Internet] 2010 [citado enero 2015]; 91(6): 1590-7.

Disponible en: <http://ajcn.nutrition.org/content/91/6/1590.long>

23. Mecocci P., Polidori MC. "Antioxidant clinical trials in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease". *Biochim Biophys Acta.* [Internet] 2012 [citado enero 2015]; 1822(5): 631-8. Disponible en:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443911002298>

24. Blass JP., Gordon D. "An adjunct treatment for Alzheimer Disease" *Aging.* 2004, 25 (52), 84

<https://www.deepdyve.com/lp/elsevier/o4-05-06-an-adjunct-treatment-for-alzheimer-disease-ad-wT17uFk8rZ>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00678431>

25. Charite University, Berlin "Effects of Dietary Interventions on the Brain in Mild Cognitive Impairment (MCI)". Disponible en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01219244>