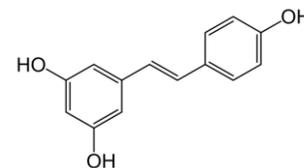


RESVERATROLO



CHE COSA È

Il resveratrolo è una fitoalexina naturale; le fitoalexine sono sostanze antimicrobiche prodotte dalla pianta in seguito a stimoli di diversa natura, compreso l'attacco di patogeni. Il resveratrolo è anche conosciuto come 3,4,5 triidrossistilbene e 3,4,5 stilbenetriolo, e può avere entrambe le forme stereoisomeriche, cis e trans.

Dal 1992 in poi, data in cui questa molecola è stata scoperta nel vino rosso, il resveratrolo è diventato uno dei fito-composti più indagati dimostrando attività su molti processi fisiopatologici.

DOVE SI TROVA

Il resveratrolo si trova nell'uva da vino (*Vitis vinifera* L), nel grappolo, nelle radici, nei semi e nel fusto, ma la sua concentrazione maggiore è nelle bucce degli acini; anche il vino contiene resveratrolo. Oltre all'uva ed al vino, le fonti di resveratrolo nella dieta comprendono le arachidi, i pinoli e le bacche di gelso.

Il resveratrolo si trova anche in significative quantità nelle radici essiccate e nel fusto della pianta *Polygonum cuspidatum* Sieber ex Zucc., anche conosciuta come caprifoglio Giapponese. Le radici essiccate e il fusto di questa pianta sono utilizzate nella medicina tradizionale cinese e giapponese, tra le altre, come tonico circolatorio.

La maggior parte degli integratori che contengono resveratrolo, utilizzano estratti della radice di *Polygonum cuspidatum* in quanto le radici di questo vegetale contengono un'elevatissima concentrazione di resveratrolo, in quantità anche 400 volte superiori rispetto a quelle dell'uva e del vino. Ciò permette la preparazione di un estratto vegetale a più alta concentrazione di principio attivo e quindi l'utilizzo di un minor quantitativo di materia prima.

LE SUE PROPRIETÀ

Attività antiossidante ed effetto cardio protettivo

Studi epidemiologici, studi in vitro e nell'animale suggeriscono che l'assunzione elevata di resveratrolo è associata ad una ridotta incidenza di malattie cardiovascolari. Si pensa che il resveratrolo, come altri polifenoli del vino, sia in gran parte responsabile del cosiddetto 'Paradosso Francese'. Il 'Paradosso Francese' - l'osservazione che il tasso di mortalità da malattia coronarica cardiaca sia più basso in Francia che negli altri paesi industrializzati con un profilo di fattori di rischio simile - è stato attribuito al frequente consumo di vino rosso. Un bicchiere di vino rosso fornisce in media tra i 600 e i 700 ug di resveratrolo.

Il resveratrolo ha diverse attività che possono spiegare la sua possibile **attività cardioprotettiva**. Tra queste è inclusa l'inibizione dell'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL), l'inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce (fino al 70-90% in modo dose dipendente) e l'inibizione dell'aggregazione piastrinica (Si ricorda che uno dei meccanismi comunemente accettati per la formazione delle lesioni aterosclerotiche è quello che

inizia con l'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità, ricche di colesterolo. L'ossidazione dei lipidi ne facilita la penetrazione all'interno delle pareti delle arterie. Inoltre le LDL ossidate favoriscono l'aggregazione delle piastrine e promuovono l'attività coagulante. In presenza di disfunzioni endoteliali i monociti in circolazione aderiscono alle pareti delle arterie e si differenziano in macrofagi che accumulano le LDL ossidate e gli esteri del colesterolo fino alla formazione di cellule schiumose che caratterizzano le strie lipidiche - fatty streaks - che a loro volta tendono a divenire vere e proprie placche aterosclerotiche).

Si è visto che il resveratrolo è anche in grado di ridurre la sintesi dei lipidi nel fegato di ratto e di inibire la produzione di eicosanoidi proaterogenici in piastrine e neutrofili umani.

È stato scoperto che il resveratrolo esercita un forte effetto inibitorio sulla produzione di anioni superossido e perossido di idrogeno da parte di macrofagi stimolati con lipopolisaccaride o esteri del forbolo. È stato dimostrato anche che esso diminuisce il rilascio di acido arachidonico attivato dal lipopolisaccaride o dagli esteri del forbolo, o dall'esposizione da superossidi o perossido di idrogeno. Esso ha attività di rimuovere i radicali idrossilici e recentemente si è trovato che esso possiede attività di risparmio del glutatione.

In uno studio sull'effetto del resveratrolo su ischemia-riperfusion nel ratto si è trovato che questa sostanza aveva un effetto marcato contro l'aritmia e la mortalità indotta dalla ischemia-riperfusion. Il pretrattamento con resveratrolo riduceva sia l'incidenza che la durata delle aritmie ventricolari, compresa la tachicardia ventricolare e la fibrillazione ventricolare. Il pretrattamento con resveratrolo aumentava anche l'ossido nitrico e riduceva i livelli di lattato deidrogenasi nel sangue carotideo. In questo esempio l'effetto cardio protettivo del resveratrolo può essere correlato alla sua attività antiossidante, all'aumento della sintesi di ossido nitrico e alla protezione dell'endotelio.

Il possibile effetto fitoestrogenico del resveratrolo può anche contribuire all'attività cardio protettiva.

Il resveratrolo sembra agire come un agonista/antagonista misto per i recettori alfa e beta degli estrogeni. Si è visto che esso lega il recettore beta e il recettore alfa degli estrogeni con affinità comparabile ma con un'affinità 7000 volte più bassa dell'estradiolo. Il resveratrolo differisce dagli altri fitoestrogeni i quali legano il recettore beta degli estrogeni con affinità più alta rispetto al recettore alfa. Il resveratrolo mostra anche un comportamento antagonista all'estradiolo per alcuni recettori alfa degli estrogeni. Infine, non mostra attività antagonista all'estradiolo per il recettore beta degli estrogeni.

Attività antimutagenica

Il resveratrolo ha anche attività antimutagenica, dimostrata come inibizione dose dipendente della risposta mutagenica indotta dal trattamento con

7,12-dimetilbenz(a)ntracene (DMBA) della *Salmonella typhimurium* ceppo TM 677. Si è visto che il resveratrolo inibisce gli eventi cellulari associati a iniziazione, promozione e progressione tumorale. Si è trovato che esso inibisce l'attività della cicloossigenasi (COX) in vari modelli tumorali suggerendo un effetto a livello della promozione tumorale. Si è anche trovato che esso riduce l'inibizione della comunicazione intracellulare a livello degli spazi giunzionali nelle cellule epiteliali di ratto indotta dalla promozione tumorale.

L'inibizione della comunicazione intracellulare tra gli spazi giunzionali è un importante meccanismo di promozione tumorale. E' stato dimostrato che il resveratrolo inibisce la crescita di diverse linee cellulari tumorali e di tumori suggerendo che esso ha un effetto inibitorio su promozione e progressione del tumore. Si è trovato che esso inibisce la ribonucleotide reduttasi, la DNA polimerasi, la trascrizione di COX-2 in cellule epiteliali mammarie umane e l'attività della ornitina decarbossilasi. L'ornitina decarbossilasi è un enzima chiave nella biosintesi delle poliammine ed è aumentata nella crescita tumorale.

Si è visto che il resveratrolo induce anche gli enzimi metabolizzanti di fase II, che sono coinvolti nella detossificazione dei carcinogeni, che stimola l'apoptosi, inibisce la progressione del tumore inducendo differenziazione cellulare, inibisce la protein chinasi D e forse la protein chinasi C. Recentemente è stato mostrato che il resveratrolo inibisce l'attivazione di NF-kappaB e l'espressione dei geni NF-kappaB dipendenti mediante la sua capacità di inibire l'attività della chinasi IkappaB, il regolatore principale dell'attivazione di NF-kappaB. Questo sembra stimolare l'apoptosi. Sembra quindi chiaro che il resveratrolo possieda un ampio raggio di attività che possono spiegare la sua possibile attività antiproliferativa.

Azione antivirale

Recentemente sono state attribuite al resveratrolo anche proprietà antivirali; in vitro il resveratrolo ha effetti antivirali sull'*Herpes simplex* virus (HSV) 1 e 2 e sull'HSV-1-acyclovir-resistente contrastando la replicazione e agendo direttamente sulla trascrizione del genoma virale e sulla sintesi del DNA interferendo sull'espressione genica di alcune proteine-chiave in più passaggi del processo di replicazione.

Uno studio italiano ha dimostrato l'effetto anti-replicativo del resveratrolo anche nei confronti dei virus influenzali A; una recente tesi sperimentale presso la facoltà di scienze biologiche dell'Università la Sapienza di Roma ha dimostrato la sua capacità di impedire la replicazione del poliomavirus.

Bibliografia

- Aubin MC, Lajoie C, Clément R, et al. Female rats fed a high-fat diet were associated with vascular dysfunction and cardiac fibrosis in the absence of overt obesity and hyperlipidemia: therapeutic potential of resveratrol. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008;325(3):961-968.
- Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov.* 2006;5(6):493-506.
- Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for

estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 2000;141:3657-3667.

- Burkitt MJ, Duncan J. Effects of trans-resveratrol on copper-dependent hydroxyl-radical formation and DNA damage: Evidence for hydroxyl-radical scavenging and a novel. Glutathione-sparing mechanism of action. *Arch Biochem Biophys.* 2000;381:253-263.
- Doherty n, Fu MM, Stiffer BS, et al. Resveratrol inhibition of herpes simplex virus replication. *Antiviral Res.* 1999;43:145-155.
- Frémont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci.* 2000;66:663-673.
- Frémont L, Belguendouz L, Delpal S. Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids. *Life Sci.* 1999;64:2511-2521.
- Holmes-McNary M, Baldwin AS jr. Chemopreventive properties of trans-resveratrol are associated with inhibition of activation of the IkappaB kinase. *Cancer Res.* 2000;60:3477-3483.
- Hung L-M, Chen J-K, Huang S-S, et al. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovascular Res.* 2000;47:549-555.
- Jang M, Pezzuto JM. Cancer chemopreventive activity of resveratrol. *Drugs Exp Clin Res.* 1999;25:65-77.
- Orallo F. Comparative studies of the antioxidant effects of cis- and trans-resveratrol. *Curr Med Chem.* 2006;13(1):87-98.
- Palamara AT, et al. inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. *J. Infect. Dis* 2005; 191:1719-1729
- Ray PS, Maulik G, Cordis GA, et al. The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury. *Free Rad Biol Med.* 1999;27:160-169.