



RESVERATROL EN GEZONDHEID

Het oog en voeding

Omdat voeding een essentiële rol speelt bij de goede werking van het oog, heeft **Théa**, op basis van haar grondige kennis van de oogheelkunde, specifieke voedingssupplementen ontwikkeld.



 **Théa**

INHOUDSOPGAVE

INLEIDING: RESVERATROL EN DEGENERATIEVE AANDOENINGEN	P.5
01 – CHEMISCHE STRUCTUUR, BRONNEN IN DE VOEDING EN BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID.....	P.6
02 – MOLECULAIRE TARGETS.....	P.8
03 – RESVERATROL EN KANKER.....	P.10
Hormoonafhankelijke kanker.....	P.10
Leukemie, lymfoom en myeloom.....	P.11
Leverkanker.....	P.12
Pancreaskanker.....	P.12
Apoptose voor beginnelingen in de moleculaire biologie.....	P.13
Kanker van het spijsverteringsstelsel.....	P.14
04 – RESVERATROL EN VEROUDERING.....	P.15
05 – SIRTUÏNES = EIWITTEN VAN DE ONSTERFELIJKHEID?.....	P.16
06 – RESVERATROL EN DIABETES.....	P.21
07 – RESVERATROL EN CARDIOPROTECTIE.....	P.24
Antioxiderende werking.....	P.24
Effecten op ischemie-reperfusieschade.....	P.25
Effect op de trombocytenaggregatie.....	P.26
Effecten op de vasculaire relaxatie.....	P.27
08 – RESVERATROL EN NEURODEGENERATIEVE AANDOENINGEN.....	P.28
09 – RESVERATROL EN DE RETINA.....	P.29
Vaatverijdend effect.....	P.29
Antioxiderend, pigmentepitheel-beschermend en antiverouderingseffect.....	P.30
Fagocytose-beschermend effect.....	P.31
Ontstekingsremmend effect in de retina.....	P.32
10 – CONCLUSIE	P.33
11 – BIBLIOGRAFIE	P.35



RESVERATROL EN DEGENERATIEVE AANDOENINGEN

Resveratrol, een polyfenol dat door planten en, meer bepaald, door druiven wordt aangemaakt, wordt in Frankrijk vooral geconsumeerd in de vorm van rode wijn. Van resveratrol is sinds enkele decennia bekend dat het bescherming biedt tegen talrijke ziekten, voornamelijk hart- en vaatziekten.

Het gaat hier om de beroemde "Franse paradox": Fransen en vooral diegenen die in het zuidwesten van Frankrijk wonen, hebben ondanks een hogere calorie-inname, dezelfde cholesterolwaarden als inwoners van andere geïndustrialiseerde landen, zonder dat hun voeding bijzonder arm aan dierlijke vetten is. Men kan alleen maar vaststellen dat ze meer plantaardige vetten, fruit en groenten eten en... meer wijn drinken. Er zijn heel wat minder Fransen die een hartaanval krijgen dan de inwoners uit andere landen. Vandaar het idee van de "Franse paradox" en talrijke hypothesen die dit verschijnsel trachten te verklaren.

Tot op heden werd geen enkel formeel bewijs naar voren geschoven om dit verschijnsel te verklaren. En als resveratrol nu eens verantwoordelijk was voor deze paradox?

Hierdoor is er de laatste tijd heel wat belangstelling gerezen voor resveratrol. Sinds de jaren '90 werden talrijke *in vitro* studies en dierenproeven uitgevoerd die aantoonde dat deze kleine molecule een beschermend effect heeft op allerlei vlakken. Bijgevolg zijn er momenteel talrijke klinische studies gaande over het effect van resveratrol op verschillende ziekten en, in het bijzonder, kanker.

01

CHEMISCHE STRUCTUUR, BRONNEN IN DE VOEDING EN BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID



Resveratrol (3,4',5-trihydroxystilbeen) is een fytoalexine (antibiotische stof die planten aanmaken om zich tegen schimmels of bacteriën te beschermen) dat behoort tot de klasse van de stilbenen en, ruimer genomen, tot de grote familie van de polyfenolen. Resveratrol is de stamvader van een familie van polymeren die "viniferines" worden genoemd. Deze molecuule wordt door planten, met name de wijnstok (*Vitis vinifera*), gesynthetiseerd als respons op de schimmelziekte "grijsrot" of "smeul", die door de schimmel *Botrytis cinerea* wordt veroorzaakt en waartegen resveratrol als natuurlijk antibioticum werkt door de proliferatie van de parasiet te blokkeren. Resveratrol kan eveneens worden aangemaakt als respons op verschillende soorten omgevingsstressfactoren, zoals het klimaat, ozon, UV-stralen, enz. ⁽¹⁾.

Er werd aangetoond dat resveratrol bij meer dan 70 plantensoorten uit 32 verschillende geslachten voorkomt. Wat de bronnen in de voeding betreft, werden de hoogste concentraties aangetroffen in de schil van druiven, in zwarte bessen (bramen, blauwe bosbessen), maar ook in frambozen, vossenbessen, veenbessen, ... en bepaalde gedroogde vruchten zoals pindanoten. De schil van verse druiven bevat ongeveer 50 à 100 mg resveratrol per gram totaalgewicht, wat de relatief hoge concentratie in wijn en druivensap verklaart ⁽¹⁾. Wijn bevat 0,6 tot 8 µg resveratrol per ml, waarbij de hoogste gehalten gemeten worden in tanninerijke rode wijn. Volgens een studie zouden de druivensoorten Pinot noir, Merlot en Zweigeltrebe het rijkst aan resveratrol zijn ⁽²⁾. Aangezien resveratrol door de plant wordt aangemaakt als respons op een schimmelinfectie die vaker voorkomt in koele klimaten, komt deze verbinding echter ook in hogere concentraties voor in wijn afkomstig uit gematigde streken ⁽³⁾ en is het bovendien waarschijnlijk dat het resveratrolgehalte sterk varieert in functie van het jaar.

Ter vergelijking: pindanoten die rijk aan resveratrol zouden zijn, bevatten slechts 0,03 tot 0,14 µg resveratrol per gram, met uitzondering van een Spaanse variëteit die "kleine witte" wordt genoemd en 1,8 µg resveratrol per gram zou bevatten ⁽⁴⁾. Geroosterde pindanoten bevatten gemiddeld 0,055 µg resveratrol per gram, gekookte pindanoten ongeveer 5 µg en pindakaas 0,32 µg ⁽⁵⁾. Pistachenoten zouden 0,09 tot 1,67 µg resveratrol per gram bevatten ⁽⁵⁾.

Ref. 1

Cell Cycle

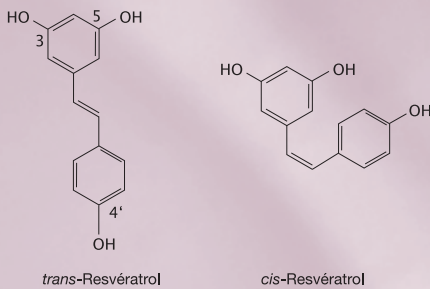
Resveratrol, a multitargeted for age-associated chronic diseases.

Resveratrol, een stof met meerdere targets voor chronische leeftijdsgebonden ziekten.

[Cell Cycle 7:8, 1020-1035 April 2008]



CHEMISCHE STRUCTUUR, BRONNEN IN DE VOEDING EN BIOLOGISCHE BESCHIKBAARHEID



“Resveratrol is opgebouwd uit twee fenolringen die met een dubbele styreenbinding zijn verbonden, waardoor *cis-trans*-isometrie ontstaat.”

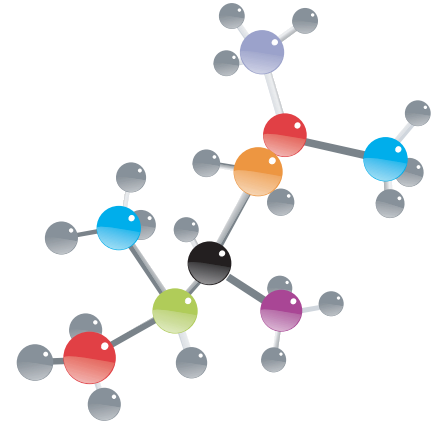
Resveratrol is opgebouwd uit twee fenolringen die door een dubbele styreenbinding zijn verbonden, waardoor *cis-trans*-isometrie ontstaat. Vóór gisting komt de *cis*-isomeer het meest voor in druiven, terwijl het gehalte van de *trans*-isomeer toeneemt na gisting, zodat de *cis/trans*-verhouding in de wijn afhangt van de gistingsduur.

De *trans*-isomeer is de meest stabiele isomeer en kan, wanneer hij beschermd wordt tegen licht, meerdere maanden blijven bestaan. De *trans*-isomeer kan in de *cis*-isomeer worden omgezet door verwarming of blootstelling aan UV. Resveratrol, vooral dan de *cis*-vorm, wordt snel afgebroken door blootstelling aan licht, warmte of zuurstof ⁽³⁾. Tegenwoordig kunnen de twee isomeren geproduceerd worden door de synthetische chemie.

Experimenten bij de mens die gebruik maken van met koolstof 14 gemerkt resveratrol wijzen op een hoge absorptie in het spijsverteringskanaal van minstens 70%, met een plasmapijk (491 ± 90 ng/ml) 30 à 60 minuten na inname van een orale dosis van 25 mg. De halfwaardetijd bedraagt $9,2 \pm 0,6$ u. Eenmaal geabsorbeerd, wordt resveratrol in de lever en de darmen snel omgezet in sulfaat- en glucuronidederivaten of gehydrogeneerde metabolieten. Het oorspronkelijke resveratrol wordt slechts in zeer lage hoeveelheden in het plasma teruggevonden, wat erop wijst dat de metabolieten ofwel de werkzame moleculen zijn ofwel opnieuw in resveratrol worden omgezet in de targetorganen ⁽⁷⁾. De eliminatie gebeurt hoofdzakelijk via de nieren en, in mindere mate, via het spijsverteringsstelsel, met een grote variabiliteit in de faeces ⁽¹⁾.

02

MOLECULAIRE TARGETS¹



Resveratrol werd geïdentificeerd als modulator, zowel direct als indirect, van een groot aantal fysiopathologische wegen van celsignalisatie, met name celproliferatie, oxidatie en ontsteking.

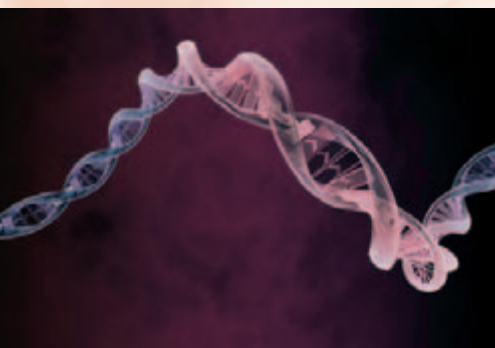
Resveratrol interageert met talrijke actieve proteïnen: proteïne kinase C, aromatische aminozuren, integrine, MRP (Multidrug Resistance Protein), β -lactoglobuline, serumalbumine, DNA-topoisomerase, plasmalipoproteïne, nucleïnezuren, DNA-polymerases, tubulines, oestrogenreceptoren, myeloperoxidases ... In de meeste gevallen resulteert deze interactie in de inactivering van deze molecule ⁽¹⁾.

Resveratrol remt de groei van verschillende celtypen door de expressie van regulatoren van de celcyclus te moduleren.

Resveratrol kan ook apoptose induceren door positieve regulatie van het p-53 gen of door negatieve regulatie van anti-apoptotische genen. Resveratrol activeert het SIRT-1 eiwit, dat eveneens betrokken is bij de apoptose. Bijkomende modulering van verschillende proteïnekinases (in het bijzonder AMP-geactiveerde kinase) zou ook een rol kunnen spelen bij de groeiregulerende effecten van deze molecule. Resveratrol inhibeert de angiogenese en de fysiopathologische weg van metastasen die gemedieerd zijn door de expressie van MMP, VEGF, cathepsine D, ICAM-1 en E-selectine.

Oxidatieve stress door overmatige productie van vrije radicalen of door onvoldoende endogene afweer wordt tegenwoordig beschouwd als fundamentele factor van veroudering, van degeneratieve aandoeningen (oxidatieve stress tast de celstructuren aan) en van mutaties die veroorzaakt worden door DNA-beschadiging. De antioxiderende eigenschappen van resveratrol zijn waarschijnlijk te wijten aan zijn vermogen om de werking van bepaalde enzymen, zoals catalase, superoxide dismutase en glutathionperoxidase, te induceren en niet zozeer aan het rechtstreeks captureren van vrije radicalen.

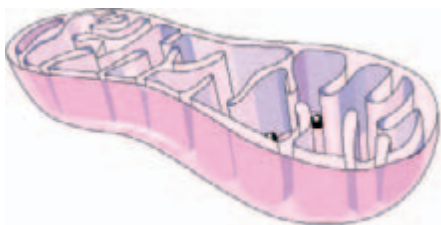
De ontstekingsremmende eigenschappen impliceren de negatieve regulatie van allerlei biomerkers zoals TNF, COX-2, iNOS, CRP, interferon- γ en verschillende interleukines. Resveratrol is een krachtige remmer van



Dubbele DNA-helix

MOLECULAIRE TARGETS¹

MOLECULAIRE TARGETS VAN RESVERATROL (1)



Mitochondriën

COX-2 en van de activering van de transcriptiefactor NF κ B, die een cruciale rol spelen in ontstekings-, immunitaire en oncogene processen. Resveratrol interfereert ook met de fysiopathologische wegen die leiden tot het metabolisme van arachidonzuur en van de eicosanoiden.

Resveratrol werkt waarschijnlijk in op het mitochondrium, het centraal orgaan voor de productie van energie, de detoxificatie van oxidatieve stress en de regulatie van de apoptose.

RESVERATROL EN KANKER



Ref. 7

NATURE REVIEWS DRUG DISCOVERY

*Therapeutic potential of resveratrol:
the in vivo evidence*

Het therapeutisch potentieel van resveratrol:
in-vivo bewijzen

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY - VOLUME 5 | JUNE 2006



Er werd aangetoond dat resveratrol carcinogenese in verschillende stadia kan voorkomen door het moduleren van de signaaloverdrachtscascade die zorgt voor groei en celdeling, apoptose, ontsteking, angiogenese en het metastaseringsproces ⁽¹⁾. De doeltreffendheid van relatief lage doses (ongeveer 200 µg/kg) in een rattenmodel voor coloncarcinogenese suggereert dat hoeveelheden zoals deze in rode wijn, in bepaalde gevallen een therapeutisch effect kunnen hebben ⁽⁷⁾. Bij hogere, farmacologische dosissen worden vaak nog duidelijkere beschermende effecten waargenomen: een dagelijkse dosis van 40 mg/kg bijvoorbeeld verlengt de overleving van 0 tot 70% bij muizen met subcutaan neuroblastoom ⁽⁷⁾. Er zijn fase I en fase II klinische studies gaande, met name aan de universiteit van Michigan, California (VS) en van Leicester (GB) ⁽⁶⁾. Er werden meerdere hypothesen geformuleerd om de beschermende eigenschappen tegen kanker te verklaren: remming van cyclo-oxygenase 2 (COX-2), remming van de angiogenese, effecten op het metabolisme van carcinogene stoffen, wijziging van de celcyclus en apoptose, antioxidantende effecten ⁽⁶⁾.

HORMOONAFHANKELIJKE KANKER

Resveratrol wordt vaak beschouwd als fyto-oestrogeen, omdat de structuur ervan vergelijkbaar is met deze van het synthetisch oestrogeen diethylstilbesterol, en als een SERM (selectieve oestrogeen receptor modulator) ⁽¹⁾. Bepaalde epidemiologische studies, die weliswaar omstreden zijn, wijzen op een verband tussen de dagelijkse absorptie van SERMs en de preventie van hormoonafhankelijke tumoren zoals borst- en prostaatcancer.

Resveratrol oefent een variabel agonisme uit op de oestrogeenreceptoren, waarbij sommige publicaties op een oestrogeen effect en andere op een anti-oestrogeen effect wijzen. Er werd een dosisafhankelijk effect aangetoond op MCF-7 cellen (humane borstkankercellijn): de laagste concentraties (1 µM) brachten geen effect teweeg, terwijl de matige concentraties een groeibevorderend effect hadden en de hoge concentraties (> 50 µM) cytotoxische effecten en apoptose induceerden ⁽¹⁾.

Meerdere studies bij dieren hebben uitgewezen dat resveratrol, en dit

RESVERATROL EN KANKER

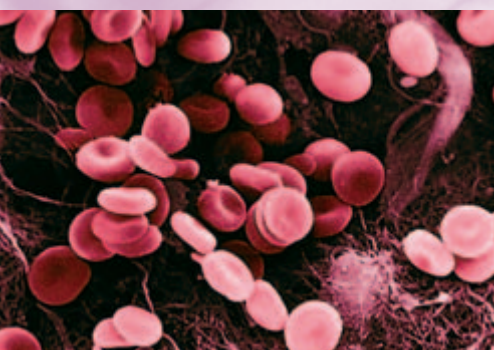
Réf. 6

IUBMB *Life*

Resveratrol: One Molecule, Many Targets

Resveratrol: één molecule, meerdere targets.

IUBMB *Life*, 60(5): 323-332, May 2008



Bloedcellen - Microscop

in vergelijking met proefdieren die deze stof niet kregen, een door een carcinogene anthraceenverbinding geïnduceerd mammacarcinoom kan voorkomen door modulatie van de factoren NF κ B, COX-2 en MMP-9⁽¹⁾. Bovendien werd aangetoond dat resveratrol de groei kan remmen van humane borsttumorcellen die bij muizen werden geïmplant. Resveratrol zou de progressie van prostaatkanker bij TRAMP muizen remmen⁽¹⁾.

Onderzoekers hebben aangetoond dat mutaties in het BRCA1 gen, die borst- en eierstokkanker in de hand werken, gepaard gaan met een verminderde expressie van het SIRT-1 eiwit en overexpressie van survivine. Dit proces wordt omgekeerd door inductie van de expressie van het BRCA1 gen. BRCA1 bindt zich vervolgens aan de SIRT-1 promotor waardoor de expressie van SIRT-1 toeneemt. Dit leidt tot inhibitie van survivine. Resveratrol activeert SIRT-1 en remt de expressie van survivine, wat resulteert in een remmend effect op de groei van de borstkankercellen, dat meer uitgesproken is wanneer er mutaties in het BRCA1 gen aanwezig zijn⁽⁹⁾.

LEUKEMIE, LYMFROOM EN MYELOOM

Resveratrol induceert apoptose in humane T-lymfocyten van acute lymfoblastenleukemie (MOLT-4 cellijn). Resveratrol remt de groei van de HL-60 cellijn op dosis- en tijdsafhankelijke wijze en induceert in deze cellijn de expressie van het CD95L eiwit (= FasL), een apoptose mediator. In cellen van acute lymfoblastenleukemie, resistent voor het CD95L signaal, lokt resveratrol echter apoptose uit door activatie van de mitochondriale weg van caspase 9, zonder de expressie van CD95 te wijzigen.

Bij acute myeloïde leukemie remt resveratrol IL-1 β -gemedieerde proliferatie en het belangrijkste negatief regulatiemechanisme van NF κ B. Resveratrol induceert eveneens een aanzienlijke apoptose in cellen van de myeloïde leukemie cellijn KG-1, met negatieve regulatie van de expressie van bcl2 en positieve regulatie van bax⁽¹⁰⁾. Resveratrol reguleert op negatieve wijze de secretie van VEGF, induceert apoptose en stopzetting van de celcyclus in fase S en remt de proliferatie van U937 cellen (monocytair cellijn van humaan lymfoom) op dosis- en tijdsafhankelijke wijze.



RESVERATROL EN KANKER



Resveratrol is ook actief tegen cellen van humaan multipel myeloom, waarvan het de proliferatie remt, de apoptose induceert en de chemoresistentie vermindert door negatieve regulatie van STAT3 (activator van transcriptie die een rol speelt bij verschillende soorten kanker) en van de expressie van genen voor de celoverleving en van anti-apoptotische genen die door de transcriptiefactor NFKB worden geregeld ⁽¹⁰⁾.

LEVERKANKER

In vitro induceert resveratrol een dosis- en tijdsafhankelijke stopzetting van de celcyclus in HepG2 cellen. Resveratrol verhoogt de activiteit van iNOS (gen dat verantwoordelijk is voor de intracellulaire vrijzetting van het vrij radicaal NO) en lokt p53-gemedieerde apoptose uit. Resveratrol remt eveneens het invasief potentieel van een cellijn van levercarcinoom bij ratten in cultuur. Resveratrol remt de groei van H22 cellen in cultuur.

In vivo heeft resveratrol een antitumorale werking en verbetert het therapeutisch effect van chemotherapie in een murien model voor leverkanker. Resveratrol verlengt de overleving van het allotransplantaat na levertransplantatie bij ratten ⁽¹⁾.

PANCREASKANKER

Resveratrol remt de groei en proliferatie van pancreaskankercellen in cultuur. Resveratrol oefent een positieve regulatie uit op macrofaag remmend cytokine 1 (MIC-1) dat tot de grote familie van de TGF- β behoort en een antitumorale werking heeft. Resveratrol maakt bepaalde cellijnen gevoelig voor apoptose via inductie van het p21 eiwit, onafhankelijk van p53, wat tot survivinedepletie leidt ⁽¹⁾.

Een synthetisch analoog van resveratrol dat op cellijnen van pancreaskanker werd uitgetest, bleek in staat te zijn om de celvermeerdering volledig stop te zetten door inductie van dosisafhankelijke apoptose. De auteurs besluiten dat deze verbinding een aanzienlijk antitumoraal potentieel heeft ⁽¹¹⁾.



RESVERATROL EN KANKER

APOPTOSE VOOR BEGINNELINGEN IN DE MOLECULAIRE BIOLOGIE

Apoptose betekent geprogrammeerde celdood en is een uiterst belangrijk verschijnsel in de fysiologische preventie van tumoren. In tegenstelling tot necrose treft apoptose gewoonlijk geïsoleerde cellen en vormt het een overlevingsmechanisme van het organisme omdat ze het mogelijk maakt om cellen met beschadigd DNA te elimineren. Aangezien apoptose op talrijke cellulaire signalisatiewegen berust, zijn de belangrijkste factoren die deze geprogrammeerde celdood bepalen, het tekort aan groeifactoren (VEGF, TGF- β , ...) en/of het uitzenden van doodsignalen (FasL of CD95L, TNF- α , ...). Het p53 eiwit speelt ook een sleutelrol bij de regulatie van de celcyclus: in het geval van celproliferatie gaat het p53 eiwit de celdeling controleren door de integriteit van het DNA te verifiëren. Als het DNA beschadigd is, wordt de apoptosewag gestimuleerd. Als het DNA echter hersteld kon worden, gaat de celcyclus voort.

Welke signalen er ook aan de basis liggen van apoptose, ze monden uit in een gemeenschappelijke weg die loopt via het mitochondrium, de Bcl-2/Bax eiwitten en activering van de caspases, enzymen die ook "executor proteins" van de cel worden genoemd. Bcl-2 is de leider van een familie van eiwitten waarvan sommige een anti-apoptotisch (Bcl-2, Bcl-XL) en andere een pro-apoptotisch effect hebben (Bax, Bak, Bad, PUMA, Noxa, Bim, ...).

Tijdens het proces van cancerisatie treden er waarschijnlijk fouten op bij het opstarten van de apoptose bij afwijkingen in het DNA. Zo zijn tumoren in staat om anti-apoptotische factoren tot expressie te brengen, zoals survivine, die zich aan de caspases binden om hun werking te remmen. De transcriptiefactor NF κ B zou ook als overlevingssignaal fungeren dat de doodsignalen die tegen de kankercel gericht zijn, tegenwerkt.

Een molecule zoals resveratrol die apoptose in de hand werkt en celproliferatie vermindert, zou als antitumormiddel fungeren. Regulatie van de eiwitten van de Bcl-2 familie lijkt een belangrijke as te vormen van dit pro-apoptotisch effect van resveratrol ⁽¹²⁾.

RESVERATROL EN KANKER

Ref. 12

Frontiers in Bioscience

Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential

Chemopreventie door resveratrol :
moleculaire mechanismen en therapeutisch
potentieel

[Frontiers in Bioscience 12:4839-4857, September 1, 2007]



KANKER VAN HET SPIJSVERTERINGSSTELSEL

In het geval van gastrisch adenocarcinoom induceert resveratrol apoptose zonder dat de integriteit van de mitochondriale membraan wordt aangetast. Afhankelijk van de cellijn induceert resveratrol de positieve regulatie van het p53 gen (minstens de helft van de kankers bij de mens zou verband houden met een mutatie die het p53 eiwit inactieveert⁽¹²⁾, of de negatieve regulatie van survivine en positieve regulatie van Fas en FasL, of overexpressie van caspase-3. In andere cellijnen wordt apoptose gemedieerd door stress van het endoplasmatisch reticulum.

Resveratrol inhibeert ook de groei van de cellen van primaire maagkanker die in Nude muizen werden ingespoten. Er werd inductie van apoptose vastgesteld, mogelijk door negatieve regulatie van Bcl-2 en positieve regulatie van Bax. In een model inhibeert resveratrol ook slokdarmkanker die door de carcinogene stof NMBA werd geïnduceerd. Resveratrol deed de overexpressie van COX-1 en COX-2 en de hoge gehalten aan prostaglandines aanzienlijk dalen⁽¹⁾.

In vitro voorkomt resveratrol het optreden van door carcinogene stoffen, azoxymethaan en DMH geïnduceerde colonkanker, met afname van het aantal afwijkende foci en wijziging van het expressieprofiel van p21 en Bax⁽¹⁾.

Toediening van resveratrol gedurende 7 weken aan Min muizen (diermodel voor familiale polypose) deed de tumorgenese in de darm met 70% dalen. Bovendien vermindert resveratrol de expressie van genen die rechtstreeks bij de celcyclus betrokken zijn, zoals D1, D2 en DP1, alsook het TGFβ-gehalte⁽¹⁾.

In de Verenigde Staten zijn momenteel fase I en II studies gaande om de rol van resveratrol in colonkanker bij de mens te evalueren⁽⁸⁾.

RESVERATROL EN VEROUDERING

Sinds het begin van de jaren 2000 worden de effecten van resveratrol op de levensduur en de veroudering bestudeerd. Eerst werd waargenomen dat resveratrol de levensduur met 30 tot 50% kan verlengen en het optreden van verouderingsmerkers bij verschillende, weinig ontwikkelde organismen (gisten, insecten, vissen) vertraagt ^(13, 14, 15, 16).

Een dergelijk effect kan ook bij zoogdieren bekomen worden door matige calorische restrictie en zou via een moleculair mechanisme lopen dat identiek is aan dat van resveratrol, namelijk activering van het SIRT-1 gen en van AMP-kinase.

Calorische restrictie maakt het mogelijk om processen zoals ontsteking, arteriosclerose en insulineresistentie te remmen en om de levensduur te verlengen.

Resveratrol is de leider van de activatoren van het SIRT-1 eiwit: de effecten van resveratrol zijn vergelijkbaar met de effecten die calorische restrictie teweegbrengt op de verlenging van de levensduur en op het metabolisme.

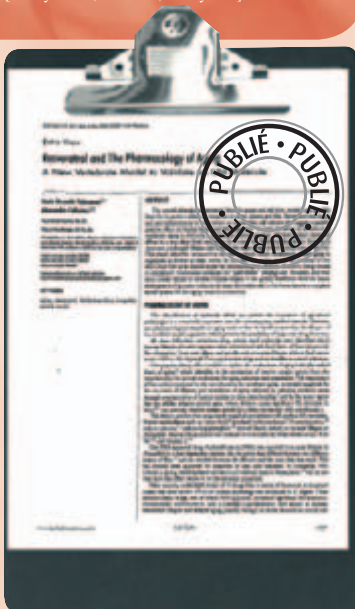
Ref. 16

Cell Cycle

*Resveratrol and The Pharmacology of Aging
A New Vertebrate Model to Validate an Old
Molecule*

Resveratrol en de farmacologie van veroudering: een nieuw vertebratenmodel om een oude molecule te valideren.

[Cell Cycle 5:10, 1027-1032, 15 May 2006]



SIRTUÏNES = EIWITTEN VAN DE ONSTERFELIJKHEID?



Sirtuïnes zijn NAD-afhankelijke deacetylasen die de transcriptionele activiteit van talrijke genen kunnen moduleren. Er bestaan zeven sirtuïnes en ze regelen een groot aantal celfuncties bij de zoogdieren. Bij SIRT-1-deficiënte muizen neemt men ontwikkelingsstoornissen en een abnormaal korte levensduur waar: de hoofdfunctie van de sirtuïnes zou erin bestaan de overleving te verlengen en de stressresistentie te bevorderen. SIRT-1, de meest bestudeerde molecuule, is betrokken bij de bescherming tegen oxidatieve stress en DNA-schade, en lijkt een belangrijke rol te spelen in het metabolisme van de pancreas, het vetweefsel en de lever. Experimentele studies toonden aan dat deze verbindingen bescherming bieden tegen obesitas, diabetes, cardiovasculaire aandoeningen, kanker en bepaalde neurodegeneratieve processen ⁽¹⁷⁾.

Calorische restrictie stimuleert de expressie van SIRT-1 met meerdere effecten tot gevolg: toename van de vrijzetting van vasculair NO door stimulering van het endotheliale NO-synthase, afname van de adipogenese en toename van de lipolyse in de adipocyten, met stimulering van de PPAR γ co-activator 1- α (PGC-1 α) en afname van de vetmassa. In de lever induceert SIRT-1 een toename van de neoglucogenese, en in de pancreatische β -cellen, een positieve regulatie van de door glucose gestimuleerde insulinesecretie ⁽¹⁸⁾.

Bij zoogdieren is SIRT-1 het equivalent van SIR-2 bij minder geëvolueerde soorten (SIR = Silencing Information Regulator).

Tegenwoordig worden talrijke studies uitgevoerd om metabole stoornissen of ziekten die verband houden met veroudering, te voorkomen of te behandelen.

SIRTUÏNES = EIWITTEN VAN DE ONSTERFELIJKHEID?



Een studie bij muizen die eind 2006 gepubliceerd werd, ging na of activering van het SIRT-1 eiwit door resveratrol de regulatie van de energiebalans kon beïnvloeden en bescherming kon bieden tegen het optreden van obesitas en geassocieerde metabole stoornissen.

De muizen werden onderworpen aan een vetrijk dieet, met of zonder dagelijkse toediening van 400 mg resveratrol per kg lichaamsgewicht. Tijdens de 9 weken follow-up zorgde resveratrol voor een aanzienlijke beperking van de gewichtstoename en van de toename van de vetmassa, en dit zonder dat de voedselopname of de vetabsorptie in het spijsverteringsstelsel in de behandelde groep gewijzigd was.

Het door resveratrol geïnduceerde resistentiemechanisme tegen gewichtstoename lijkt te bestaan in een verhoging van het energieverbruik door thermogenese, zoals blijkt uit het feit dat de behandelde muizen een hogere lichaamstemperatuur hadden. De resistentie tegen spiervermoeidheid was verdubbeld bij de behandelde muizen ten opzichte van de controlemuizen, zonder spontane toename van de lichaamsbeweging. Dit wijst erop dat de spiervezels onder invloed van resveratrol worden omgezet in trage spiervezels, ook type 1 oxidatieve spiervezels genoemd. In vergelijking met de controlemuizen gaven de muizen die resveratrol kregen, blijk van een verhoogde spierkracht en een betere motorische coördinatie.

Deze effecten van resveratrol lijken gebaseerd te zijn op een toename van de mitochondriale activiteit in het bruin vetweefsel en het spierweefsel. Genanalyse toonde een verhoogde expressie van de genen die betrokken zijn bij de spiercontractie en het oxidatief metabolisme, met name de celademhaling, de oxidatieve enzymen en de ATP-assen. Een constante ATP-productie door de mitochondriën zou de toegenomen spiersterkte die met resveratrol wordt waargenomen, kunnen verklaren. De insulinegevoeligheid ten slotte, die in het geval van geïnduceerde obesitas gewoonlijk verminderd is, was in de behandelde groep significant verbeterd. Bij de dieren die resveratrol kregen, werd geen enkele toxische bijwerking gezien ⁽¹⁹⁾.

Ref. 19

Cell, Volume 127

Resveratrol Improves Mitochondrial Function and Protects against Metabolic Disease by Activating SIRT-1 and PGC-1

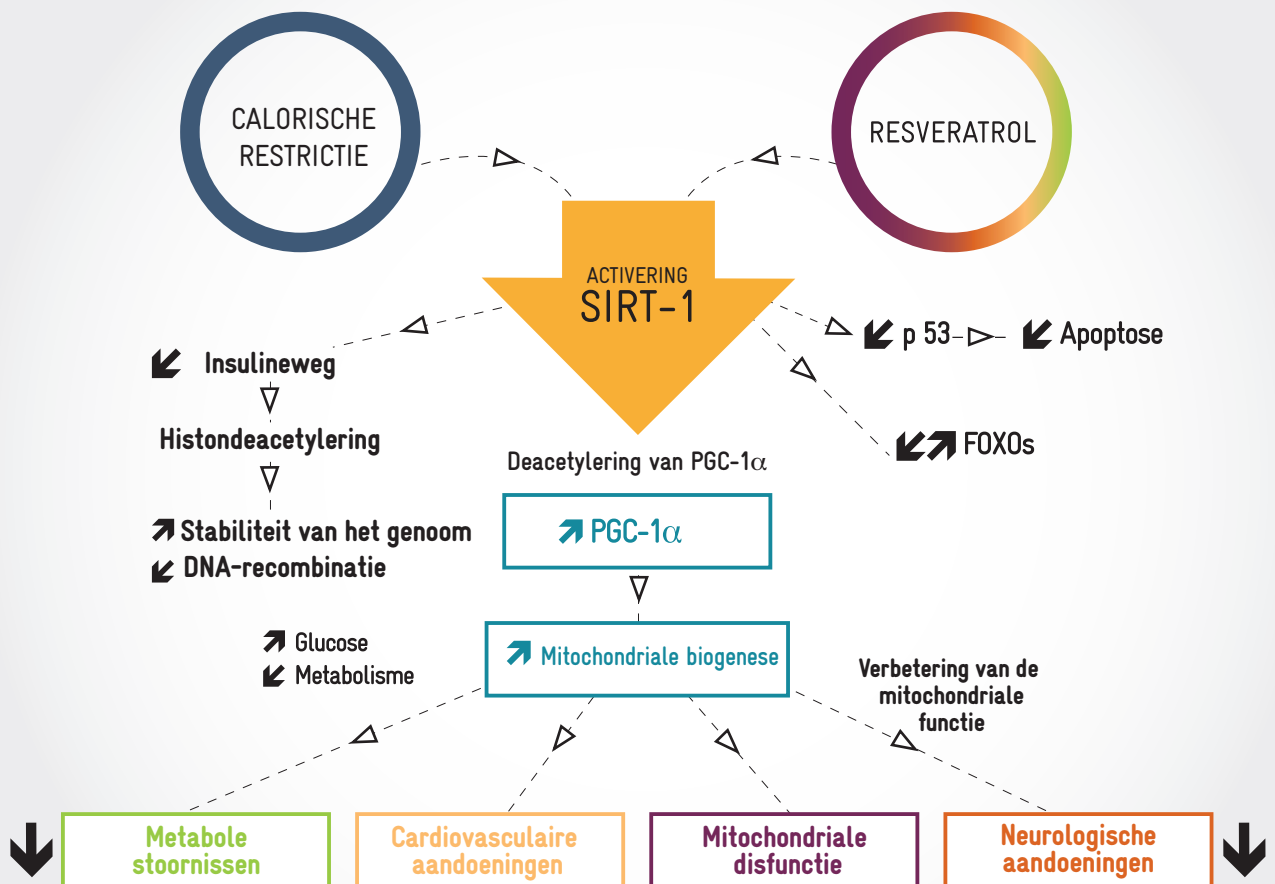
Resveratrol verbetert de mitochondriale functie en biedt bescherming tegen metabole ziekten door SIRT-1 en PGC-1 te activeren

Cell, Volume 127 - Supplemental Data



SIRTUÏNES = EIWITTEN VAN DE ONSTERFELIJKHEID?

Activeringswegen van SIRT-1 (20)



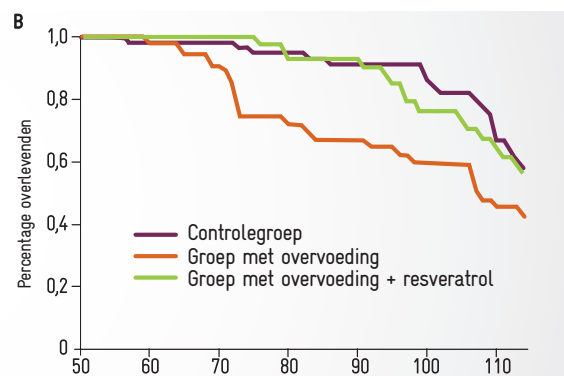
SIRTUÏNES = EIWITTEN VAN DE ONSTERFELIJKHEID?

Een andere studie die in 2006 werd gepubliceerd, vergeleek de overleving en de gezondheidstoestand bij muizen met gewone voeding of met overvoeding. De helft van de overvoede muizen kreeg per dag ook ongeveer 22 mg resveratrol per kg lichaamsgewicht.

De levensduur van de overvoede muizen werd significant verlengd door resveratrol ten opzichte van de overvoede groep zonder behandeling, hoewel de gewichtstoename in de twee groepen dezelfde was. Het mortaliteitspercentage na 114 weken bedroeg 42% voor de groep met overvoeding + resveratrol. Dit percentage is identiek aan het percentage van de controlegroep en significant lager dan het percentage van de groep met enkel overvoeding (58%). Het hypercalorisch dieet doet het risico op sterven met 31% dalen. De motorische prestaties van de overvoede muizen waren verminderd, maar verbeterden in de loop van de studie onder behandeling met resveratrol en waren ten slotte vergelijkbaar met deze van de controlemuizen en duidelijk beter dan deze van de niet-behandelde overvoede muizen.

Resveratrol verbeterde ook significant de insulinegevoeligheid en deed het insuline-, glucose- en IGF-1-gehalte dalen. Na 18 maanden waren de veranderingen van de lever en de lipidengehaltes, die geïnduceerd werden door het teveel aan calorieën in de overvoede groep, afwezig in de groep met overvoeding en behandeling met resveratrol. In de lever van de behandelde muizen kwamen meer mitochondriën voor dan in de lever van overvoede onbehandelde muizen, zoals ook kan worden waargenomen bij lichaamsbeweging of calorische restrictie. Algemeen genomen, waren alle parameters die door het hypercalorisch dieet gewijzigd waren, genormaliseerd bij de overvoede muizen behandeld met resveratrol, en vergelijkbaar met deze van de controlemuizen ⁽²¹⁾.

VERLENGING VAN DE LEVENSDUUR BIJ OVERVOEDE MUIZEN DIE MET RESVERATROL WERDEN BEHANDELD. (21)



SIRTUÏNES = EIWITTEN VAN DE ONSTERFELIJKHEID?

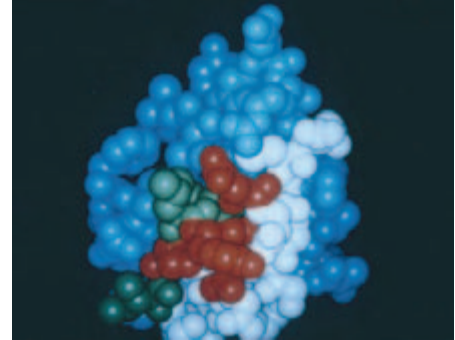
Zeer recentelijk werd het genexpressieprofiel, dat verband houdt met de biologische leeftijd en niet met de chronologische leeftijd, gebruikt om de effecten van calorische restrictie (CR) en van resveratrol op de veroudering te vergelijken. Muizen kregen ofwel een hypocalorisch dieet ofwel resveratrol (4,9 mg/kg/d) vanaf de leeftijd van 14 maanden totdat ze 30 à 31 maanden oud waren. Dan werden ze gedood en werden hun weefsels verzameld.

Er werden 1029 genen in het myocardweefsel geïdentificeerd waarvan de expressie veranderingen ondergaat tijdens het verouderen. CR beperkte deze veranderingen bij 90% van de betrokken genen en resveratrol bij 92%. Kleinere, maar vergelijkbare effecten tussen de twee strategieën werden waargenomen in de skeletspieren en de cortex.

Op functioneel vlak beschermden zowel resveratrol als calorische restrictie de hartfunctie tegen de effecten van veroudering, in vergelijking met de controlemuizen.

Net zoals calorische restrictie wijzigde resveratrol de expressie van genen die enkel door dieetmaatregelen, maar niet door veroudering worden beïnvloed, met meer dan 99% overlapping tussen calorische restrictie en resveratrol. Dit wijst er duidelijk op dat resveratrol het transcriptieprofiel van calorische restrictie voor een groot deel imiteert ⁽²²⁾.

RESVERATROL EN DIABETES



Meerdere epidemiologische studies wijzen op een verband tussen matige alcoholconsumptie en insulinegevoeligheid ⁽³⁾.

Een transversale analyse van de IRAS studie (Insulin Resistance and Atherosclerosis Study, 1196 patiënten) toont een omgekeerde U-curve voor de alcoholconsumptie ten opzichte van de insulinegevoeligheid. De analyse toont verder een U-curve voor het nuchter insulinegehalte ten opzichte van de plasmalipiden en de bloeddruk ⁽²³⁾. Deze studie suggereert eveneens dat de hogere insulinegevoeligheid die gepaard gaat met matige alcoholconsumptie, het gevolg zou zijn van een lagere BMI (Body Mass Index) en minder abdominaal vet.

Er werd eveneens een omgekeerde U-curve gevonden voor de frequentie van de alcoholconsumptie ten opzichte van het triglyceridengehalte, het nuchter glucosegehalte, het geglycosyleerde hemoglobinegehalte en de insulineresistentie-index in een cohort van 486 personen met ernstige obesitas ⁽²⁴⁾. Een 10 jaar durende prospectieve studie die werd uitgevoerd in Denemarken met 2916 mannen en 3970 vrouwen heeft aangetoond dat matige consumptie van bier en sterke drank gepaard gaat met een toename van de tailleomtrek, terwijl matige consumptie van wijn het omgekeerde effect zou hebben ⁽²⁵⁾.

Bovendien bestaat er een omgekeerd evenredig verband tussen matige alcoholconsumptie en glucose-intolerantie en de CRP-waarde ⁽²⁶⁾. Extract van *Vitis vinifera* heeft een hypoglycemierend en antioxiderend effect dat vergelijkbaar is met dat van het hypoglycemicum tolbutamide. De toxiciteit van hoge glucosegehaltenes en oxidatieve stress wordt op celculturen geïnhibeerd door polyfenolen uit druiven, met remming van de overexpressie van NFκB, COX-2, iNOS en Bax ⁽²⁷⁾.

De activering van het sirtuïne SIRT-1 door resveratrol bij diabetische ratten verbetert de glucosehomeostase en de insulinegevoeligheid van het vetweefsel, het spierweefsel en de lever ⁽²⁸⁾.

Behandeling met resveratrol voordat diabetes wordt geïnduceerd bij ratten, leidt tot een toename van de catalase-activiteit, het NO-gehalte en de zinkconcentraties en tot een afname van de lipidenperoxidatieproducten en de koperconcentraties, ten opzichte van niet-behandelde diabetische ratten. Dit wijst op een sterke activiteit van resveratrol tegen oxidatieve stress ⁽²⁹⁾.

RESVERATROL EN DIABETES

Ref. 31

Life Sciences

Effects of resveratrol on nerve functions, oxidative stress and DNA fragmentation in experimental diabetic neuropathy

Effecten van resveratrol op de zenuwfuncties, oxidatieve stress en DNA-fragmentatie bij experimentele diabetische neuropathie

[*Life Sciences* 80 (2007) 1236-1244]



In het geval van diabetische neuropathie bij ratten, verbetert resveratrol de geleidingssnelheid van de motorische zenuwen en de neurale bloedstroom en vermindert de hyperalgesie. In vergelijking met niet-behandelde diabetische ratten zwakt resveratrol de stijging van het MDA-gehalte (malondialdehyde, product van de lipidenperoxidatie) en het peroxynitrietgehalte af en verhoogt de catalaseactiviteit. Resveratrol veroorzaakt een duidelijke afname van de DNA-fragmentatie. Deze resultaten suggereren dat het heilzaam effect van resveratrol in het geval van diabetische neuropathie mogelijk gemedieerd wordt door vermindering van de oxidatieve stress en van de DNA-fragmentatie ^(30, 31).

Resveratrol voorkomt diabetische neuropathie, verbetert de nierfunctiestoornis en vermindert oxidatieve stress bij diabetische ratten. Behandeling met resveratrol vermindert eveneens de insulinesecretie en vertraagt het optreden van insulineresistentie. Bij diabetische ratten stimuleert resveratrol de fysiologische processen zoals glucoseopname door hepatocyten, adipocyten en spiercellen, alsook de glycogenese in de lever.

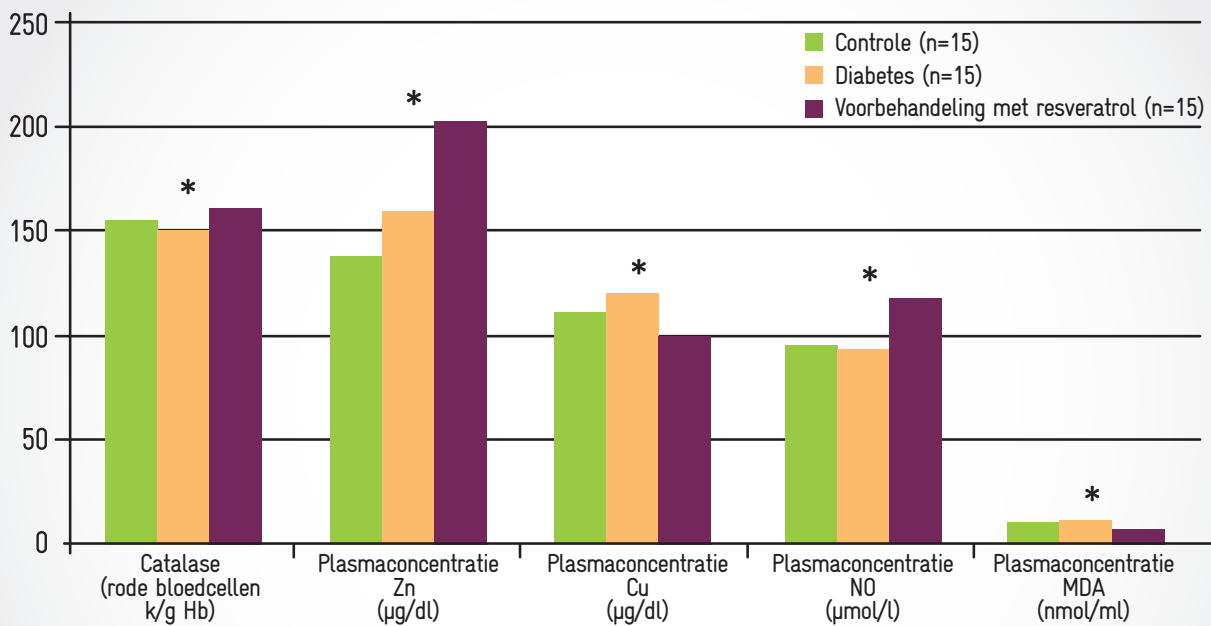
De ontstekingsmediatoren (TNF α , IL-1, IL-5, COX-2, ...) die door vetweefsel worden aangemaakt, dragen bij tot een chronische ontstekingsstoestand bij zwaarlijvige personen en werden in verband gebracht met het optreden van cardiovasculaire aandoeningen en insulineresistentie in de context van type 2 diabetes. In gekweekte adipocyten leidt activering van factor NFKB door TNF α tot een toename van mRNA van IL-6 en COX-2. Resveratrol blijkt de activering van factor NFKB en de expressie van de genen van ontstekingsmediatoren te inhiberen ⁽³²⁾.

Resveratrol voorkomt insulineresistentie die door grote inname van 10,12 CLA (geconjugeerd linolzuur) wordt geïnduceerd, door vermindering van ontstekingen en cellulaire stress en door stimulatie van de PPAR activiteit ⁽³³⁾.

Het belang van resveratrol op het vlak van diabetes is zo groot dat er tegenwoordig synthetische analogen ontwikkeld worden voor type 2 diabetes ⁽³⁴⁾.

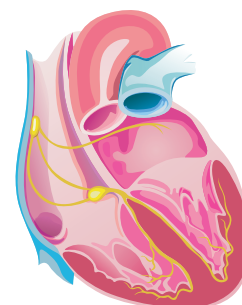
RESVERATROL EN DIABETES

BESCHERMEND EFFECT VAN VOORBEHANDELING MET RESVERATROL TEGEN OXIDATIEVE STRESS BIJ DIABETISCHE RATTEN (29)



* = significant verschil tussen de 3 groepen

RESVERATROL EN CARDIOPROTECTIE



Het cardioprotectief potentieel van resveratrol werd aanvankelijk gesuggereerd door twee waarnemingen. Enerzijds zien we in Frankrijk een lage prevalentie van coronaire aandoeningen, ondanks een voeding die veel verzadigde vetten bevat en relatief hoge cholesterolgehalten. Dit is de beroemde "Franse paradox". Anderzijds stellen epidemiologische studies een lagere incidentie van cardiovasculaire sterfte vast bij matige alcoholconsumptie.

Dit cardioprotectief effect zou te wijten kunnen zijn aan de ontstekingsremmende en antioxiderende werking van resveratrol.

ANTIOXIDERENDE WERKING

Resveratrol blokkeert de oxidatie van LDL-cholesterol door chelatie van koper (pro-oxidant) en door rechtstreeks antagonisme van vrije radicalen ⁽¹⁾.

Resveratrol wordt immers in LDL-partikels bij de mens aangetroffen na consumptie van rode wijn. Resveratrol voorkomt oxidatie van deze partikels, die door een tumor of door UV-straling wordt geïnduceerd ⁽⁶⁾.

Bij ratten met spontane hypertensie zorgt resveratrol voor een significante vermindering van de markers voor oxidatieve stress, zoals geglycosyleerd albumine in het serum of 8-hydroxyguanosine in de urine. Bij cavia's induceert resveratrol de activiteit van DT-diaforase en van catalase (2 antiradicalaire enzymen) in het myocardweefsel en doet de concentratie aan door menadion gegenereerde vrije radicalen dalen ^(1, 35).

Na inductie van oxidatieve stress in hartspiercellen, verbetert resveratrol de overleving van deze cellen door het AMP-geactiveerd kinase te activeren en zo het proces van hartbeschadiging te remmen ⁽³⁶⁾.

Bovendien lijkt resveratrol in staat te zijn om de vorming van atheroomplaques te verminderen en om de vasodilatatie bij ratten met hypercholesterolemie te herstellen ⁽⁶⁾.

Ref. 36

Genes Nutr

Resveratrol protects ROS-included cell death by activating AMPK in H9c2 cardiac muscle cells

Resveratrol voorkomt door vrije radicalen geïnduceerde celdood door het AMPK in H9c2 hartspiercellen te activeren

Genes Nutr (2008) 2:23-326



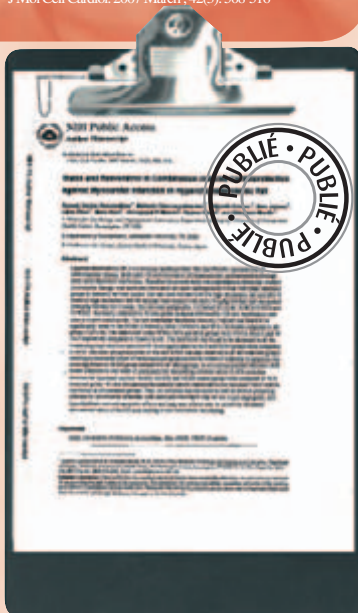
Réf. 39

J Mol Cell Cardiol

Statin and Resveratrol in Combination induces Cardioprotection against Myocardial Infarction in Hypercholesterolemic Rat

De combinatie van een statine en resveratrol zorgt voor cardioprotectie tegen een hartinfarct bij ratten met hypercholesterolemie

J Mol Cell Cardiol. 2007 March ; 42(3): 508-516



EFFECTEN OP ISCHEMIE-REPERFUSIESCHADE

De vorming van vrije radicalen speelt een belangrijke rol bij ischemie-reperfusieschade.

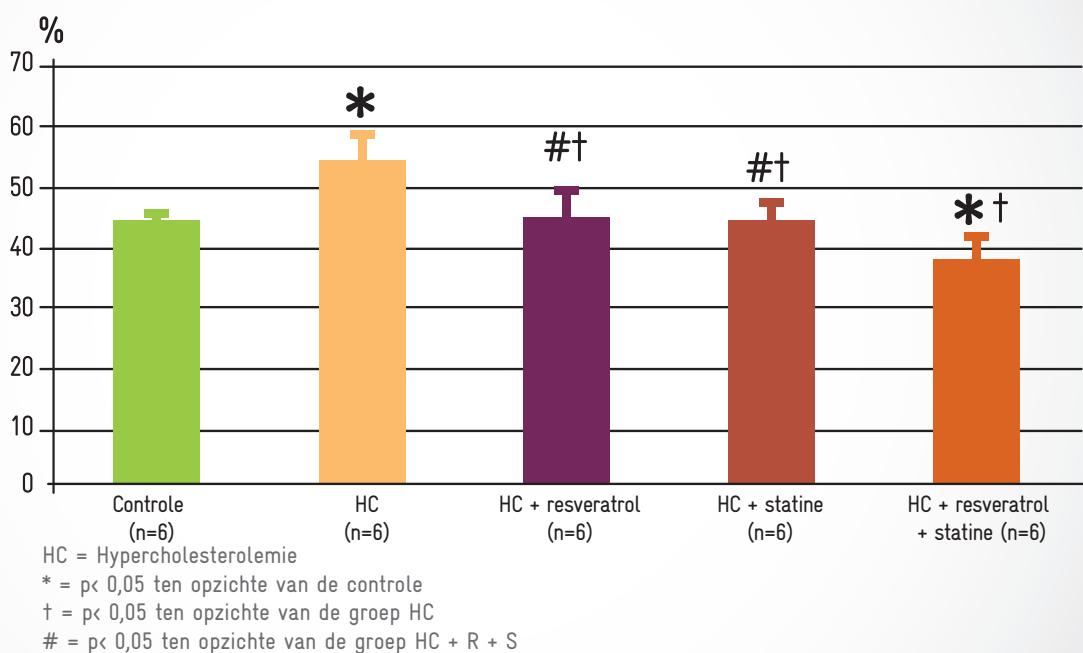
In geïsoleerde rattenharten werd aangetoond dat resveratrol bescherming biedt tegen ischemie-reperfusieschade door de post-ischemische ventriculaire functie van de behandelde harten te verbeteren en de omvang van het infarct te verminderen. De vorming van malondialdehyde (MDA) gemeten in de afvoerende coronaire vaten, is significant lager bij de behandelde harten dan bij de controleharten. Dit wijst op minder oxidatieve stress in de harten die een voorbehandeling met resveratrol kregen ⁽³⁷⁾.

Behandeling van diabetische ratten met resveratrol verbetert de resistentie van het myocard voor het ischemie-reperfusieproces door de omvang van de necrose en de apoptose van de cardiomyocyten te beperken, dit in vergelijking met niet-behandelde diabetische ratten. Dit effect van resveratrol is niet enkel te wijten aan een daling van de glykemie maar ook aan de inductie van bepaalde eiwitten (met name thioredoxine, hemoxygenase en VEGF) en aan de activering van het Mn-superoxide dismutase. Deze effecten worden tenietgedaan door toediening van een inhibitor van de stikstofoxide synthese, wat erop wijst dat de cardioprotectieve werking van resveratrol in verband zou staan met de productie van NO ⁽³⁸⁾. Meerdere werken tonen immers aan dat het cardioprotectief effect van resveratrol enkel optreedt als het iNOS enzym (induceerbaar NO-synthase) operationeel is ⁽¹⁾.

Bij ratten met hypercholesterolemie zorgt de combinatie van een statine en resveratrol voor een betere cardioprotectie tegen een hartinfarct dan een statine alleen ⁽³⁹⁾.

RESVERATROL EN CARDIOPROTECTIE

PREVENTIE VAN ISCHEMIE-REPERFUSIESCHADE DOOR RESVERATROL: OMVANG VAN DE MYOCARD-NECROSE ALS PERCENTAGE VAN DE RISICOZONE (RATTEN MET HYPERCHOLESTEROLEMIE) (39)



EFFECT OP DE TROMBOCYTENAGGREGATIE

Resveratrol remt de trombocytenaggregatie op dosisafhankelijke wijze. Systemische toediening van resveratrol aan konijnen blokkeert de door een hypercholesterolemiërend dieet geïnduceerde trombocytenaggregatie. Na experimentele beschadiging van het vasculair endotheel door middel van een laser bij muizen met genetische hypercholesterolemie, vermindert resveratrol de atherosclerotische oppervlakte en de omvang van de gevormde trombi.

Eén van de mechanismen die worden aangehaald om dit anti-aggregerend effect te verklaren, is remming van COX-1 en COX-2. De vorming van eicosanoiden en leukotriënen uit arachidonzuur houdt verband met de trombocytenaggregatie, en de familie van de cyclo-oxygenasen (COX) speelt een belangrijke rol in het arachidonzuurmetabolisme.

RESVERATROL EN CARDIOPROTECTIE

Meerdere studies tonen aan dat resveratrol een remmend effect heeft op de COX, prostaglandines en tromboxanen ⁽¹⁾.

Het vrije intracellulaire calcium is ook een essentieel element voor de trombocytenuitloosing. Resveratrol is een krachtige inhibitor van de calciumkanalen en van de calciuminstroom in de trombocytenuitloosende trombocyten.

Resveratrol blokkeert de eerste stappen van de trombocytenuitloosing door de adhesie van trombocyten aan type I collageen te verhinderen en door de collageen-geïnduceerde trombocytenuitloosing te verminderen.

EFFECTEN OP DE VASCULAIRE RELAXATIE

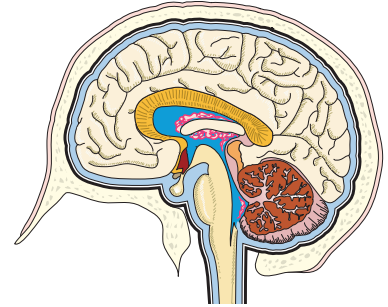
Resveratrol kan vasodilatatie van geïsoleerde arteriële en arteriolaire segmenten induceren door middel van een endotheel-afhankelijk mechanisme dat gemedieerd wordt door afgifte van NO, waarschijnlijk door activering van het NO-synthase, en door middel van een endotheel-onafhankelijk mechanisme dat onder meer zorgt voor activering van de BKCa kaliumkanalen in de gladde spieren ⁽¹⁾.

Resveratrol remt eveneens de productie van vaatvernauwende stoffen. Resveratrol remt de productie van endoteline-1, die geïnduceerd wordt door oxidatieve stress, angiotensine-II, TNF- α of trombine. Dit effect zou het gevolg kunnen zijn van het antiradicaal effect van resveratrol. Resveratrol verhoogt immers de vasculaire weerstand voor oxidatieve stress door H₂O₂ te capteren en door antioxidantenzymen, zoals glutathionperoxidase, catalase, en haemoxygenase-1, positief te reguleren in de endotheelcellen van de kransslagaders bij ratten ⁽¹⁾.

Langdurige toediening van resveratrol aan diabetische ratten normaliseert de vasculaire responsen: resveratrol inhibeert de hyperreactiviteit van de vasculaire contractiele respons op noradrenaline en verbetert de relaxatie als respons op acetylcholine ⁽⁴⁰⁾.

Bovendien zou resveratrol een vaatverwijdend effect kunnen hebben door de tromboxaan A₂-synthese te remmen ⁽⁶⁾.

RESVERATROL EN NEURODEGENERATIEVE AANDOENINGEN



Aangezien de fysiopathologische processen die aan de basis liggen van neurodegeneratieve aandoeningen vergelijkbaar zijn met en gerelateerd zijn aan de verschijnselen die betrokken zijn bij veroudering, is het niet verwonderlijk dat resveratrol een rol speelt bij neuroprotectie.

Er werd aangetoond dat resveratrol, door het SIRT-1 eiwit te activeren, onrechtstreeks de nucleaire factor KB (NF KB) inhibeert en daardoor bescherming biedt tegen microgiale β -amyloïde toxiciteit, in een model van de ziekte van Alzheimer ⁽²⁰⁾.

Deze neurodegeneratieve aandoening wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van microfibrillen en β -amyloïde plaques in de cortex en de hippocampus. Een recente studie heeft aangetoond in twee dierenmodellen, de ene voor de ziekte van Alzheimer en de andere voor amyotrofe laterale sclerose (ALS), dat resveratrol de omvang van de neuronale sterfte en van de neurotoxiciteit van de mutante eiwitten die in de twee modellen tot expressie worden gebracht, significant vermindert. Toediening van resveratrol vermindert bovendien de degeneratie van de hippocampus en verbetert het associatief leren bij p25 muizen ⁽²⁰⁾.

Deze effecten worden gemedieerd door SIRT-1, door middel van verhoogde deacetylering van p53 en/of PGC-1 α , wat de rol van PGC-1 α in het neuronaal metabolisme bevestigt.

Door onderdrukking van p53 zou resveratrol de neuronen kunnen beschermen tegen oxidatieve schade en apoptose kunnen voorkomen. Volgens een andere hypothese is er sprake van activering van de FOXO eiwitten.

Andere studies bij muizen hebben aangetoond dat resveratrol een significante vermindering teweegbracht van de hersenletsels die door ischemie, beroerte of epilepsie werden veroorzaakt ⁽²⁰⁾.

In een muizenmodel voor multiple sclerose zorgt intravitreale injectie van een activator van SIRT-1 voor een significante vermindering van neuritis optica, met minder verlies van ganglioncellen in de retina. Dit neuroprotectief effect wordt tenietgedaan door sirtinol, een inhibitor van SIRT-1 ⁽⁴¹⁾.

Ref. 20

Clinical Interventions in Aging

Resveratrol in prevention and treatment of common clinical condition of aging

Resveratrol voor de preventie en behandeling van de gevolgen van veroudering

Clinical Interventions in Aging 2008;3(2) 331-339

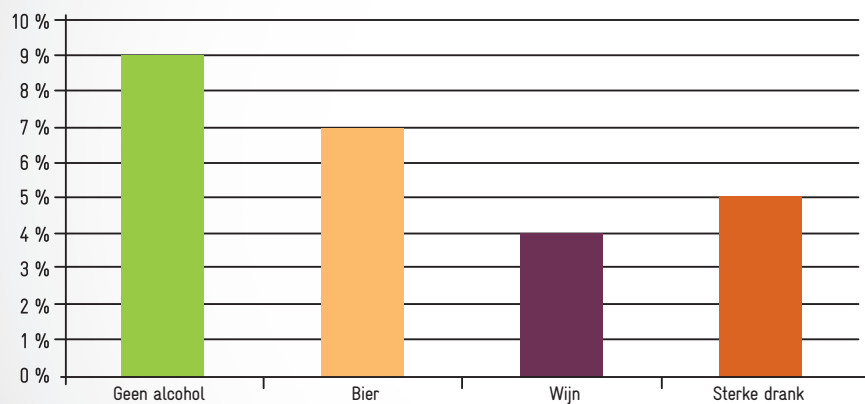


RESVERATROL EN DE RETINA



In 1998 bracht een ondersteunende studie van de epidemiologische studie NHANES-1 aan het licht dat matige wijnconsumptie het risico op leeftijdsgebonden maculadegeneratie met 19% vermindert ⁽⁴²⁾. Door deze vaststelling ontstond een nieuw onderzoeksdomein rond resveratrol, namelijk leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD).

PREVALENTIE VAN LMD IN FUNCTIE VAN HET TYPE GECONSUMEERDE ALCOHOL ⁽⁴²⁾



Réf. 42

JAGS

Moderate Wine Consumption Is Associated with Decreased Odds of Developing Age-Related Macular Degeneration in NHANES-1

Matige wijnconsumptie gaat gepaard met een vermindering van het risico op LMD in de NHANES-1 studie

JAGS 46:1-7,1998



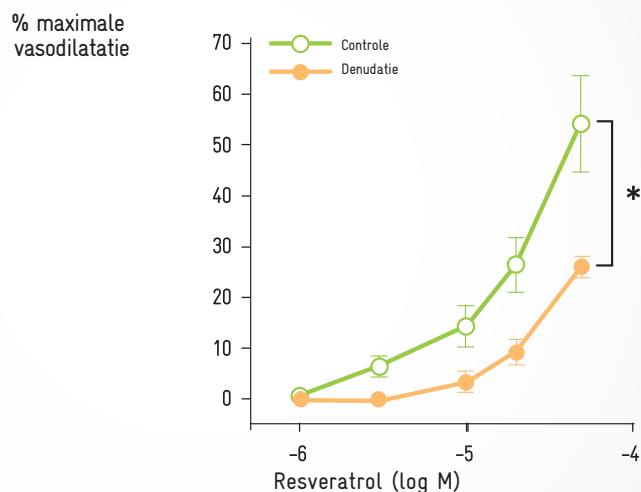
VAATVERWIJDEND EFFECT

Resveratrol doet de arteriola in de retina verwijderen ⁽⁴³⁾, wat interessant kan zijn voor degeneratieve aandoeningen waarbij circulatoire insufficiëntie een rol speelt. Deze vasodilatatie van de arteriola in de retina is dosisafhankelijk en treedt op vanaf 3 μM , wetende dat door opname via de voeding concentraties van 10 tot 30 μM worden bereikt in de lever, het hart of de nieren. Hoewel dergelijke metingen niet werden uitgevoerd in de retina, doet het lipofiele karakter van deze verbinding vermoeden dat de weefselconcentraties ruimschoots voldoende zijn om een dergelijk vaatverwijdend effect teweeg te brengen.

De door resveratrol veroorzaakte vasodilatatie is niet alleen endotheelafhankelijk - waarschijnlijk gemedieerd door stikstofoxide (NO) - maar ook endotheel-onafhankelijk, waarbij activering van de BKCa kaliumkanalen (die afhankelijk zijn van intracellulair calcium) in de gladde spieren een rol speelt.

RESVERATROL EN DE RETINA

VASODILATIE VAN DE ARTERIOLA IN DE RETINA DOOR RESVERATROL BIJ VOLLEDIGE BLOEDVATEN (CONTROLE) EN BIJ BLOEDVATEN DIE VAN HET ENDOTHEEL WERDEN ONTDAAN (DENUDATIE) (43)



ANTIOXIDEREND, PIGMENTEPITHEEL-BESCHERMEND EN ANTIVEROUDERINGSEFFECT

Bovendien is de mitochondriale schade die door endogene oxidatieve vrije radicalen wordt veroorzaakt, duidelijk betrokken bij de fysiopathologie van LMD. De effecten van resveratrol bieden wellicht interessante therapeutische perspectieven voor deze aandoening.

Voorbehandeling met resveratrol van pigmentepitheelcellen die geïsoleerd werden uit retina's van gezonde donoren of van donoren met LMD vóór blootstelling aan de sterk oxidatieve verbinding H₂O₂, biedt significante bescherming van de mitochondriale oxidoreductiefunctie en van de activiteit van het complex IV in vergelijking met controleretina's. Dit zorgt eveneens voor een significante vermindering van de door het zuurstofwater veroorzaakte schade aan het mitochondriaal DNA. Deze resultaten geven aan dat resveratrol de mitochondriale functie in het pigmentepitheel van de retina kan vrijwaren of herstellen. Dit schept de verwachting dat resveratrol functiestoornissen die te wijten zijn aan het verouderen van het pigmentepitheel van de retina, kan verbeteren ⁽⁴⁴⁾.

RESVERATROL EN DE RETINA

Een andere studie heeft cellen van het trabeculum van varkens onderworpen aan oxidatieve stress door ze gedurende 15 dagen onder hyperoxische condities (40% zuurstof) te incuberen met resveratrol (25 µg) of met een hulpstof. Nadien werden deze cellen vergeleken met cellen die in 5% zuurstof werden geïncubeerd.

Na langdurige oxidatieve stress voorkomt resveratrol op efficiënte wijze de vorming van vrije radicalen en de expressie van de ontstekingsmerkers IL1 α , IL6, IL8 en ELAM-1. Behandeling met resveratrol vermindert eveneens de expressie van verouderingsmerkers zoals sa- β -gal (senescence associated β -galactosidase) en lipofuscine, en de carbonylering van eiwitten. Bovendien heeft resveratrol een anti-apoptotisch effect in een model voor acute oxidatieve stress. Het feit dat resveratrol de vorming van vrije radicalen remt, zou de inductie van de expressie van ontstekingsmerkers en verouderingsmerkers na oxidatieve stress kunnen voorkomen ⁽⁴⁵⁾.

In vergelijking met niet-behandelde controleretina's, tonen de met resveratrol behandelde retina's van ratten een hogere expressie van het antiverouderingseiwit SIRT-1 in de binnenste en buitenste segmenten van de fotoreceptoren en in de horizontale cellen, de bipolaire cellen en de ganglioncellen. De fluorescentie die overeenkomt met het anti-apoptotisch eiwit Ku70 is vergelijkbaar met deze van SIRT-1 bij behandelde ratten, met vergelijkbare lokalisaties, vooral de binnenste en buitenste segmenten van de fotoreceptoren ⁽⁴⁶⁾. Behandeling met resveratrol biedt ook bescherming tegen apoptose die geïnduceerd wordt door intravitreale injectie van antilichamen tegen recoverine. De auteurs suggereren dat de bescherming van de retina door resveratrol dus gerelateerd zou kunnen zijn aan inductie van de expressie van SIRT-1 en Ku70 ⁽⁴⁶⁾.

FAGOCYTOSE-BESCHERMEND EFFECT

Bestraling van humane pigmentepitheelcellen in cultuur met UVA remt de fagocytair functie van de humane pigmentepitheelcellen, alsook paxilline, een inhibitor van de calcium-afhankelijke kaliumkanalen BKCa. Meclofenaminezuur, een activator van de BKCa kanalen, gaat UVA-geïnduceerde schade tegen wanneer het als voorbehandeling wordt gegeven, maar niet als nabehandeling na de bestraling.

RESVERATROL EN DE RETINA

Voorbehandeling met resveratrol zorgt voor bescherming van de fagocytair functie, die vergelijkbaar is met de bescherming die meclofenaminezuur biedt tegen UV-geïnduceerde schade. Waarschijnlijk zijn de BKCa kaliumkanalen bij dit effect betrokken. Gezien onvoldoende fagocytose een van de eerste fysiopathologische verschijnselen van LMD is, kan het gunstig effect van resveratrol op deze aandoening dus gedeeltelijk verklaard worden door het feit dat deze stof het pigmentepitheel en de fagocytair functie ervan tegen lichtgeïnduceerde schade beschermt ⁽⁴⁶⁾.

ONTSTEKINGSREMMEND EFFECT IN DE RETINA

Orale toediening van resveratrol gaat het optreden van ontstekingsverschijnselen in de retina tegen.

Lipopolysachariden (LPS) van *Escherichia coli*, geïnjecteerd in het peritoneum van muizen, verhogen de productie van ontstekingsmoleculen (in het bijzonder het intercellulair adhesiemolecuul 1 (ICAM 1) en het monocytan chemotactisch proteïne 1 (MCP-1)). De leukocytair adhesie in de retinaal bloedvaten en de expressie van ontstekingsmoleculen in de retina werden 24 uur na inoculatie gemeten bij controlemuizen en bij muizen die in de 5 voorafgaande dagen met oraal resveratrol (50 mg/kg/d) voorbehandeld werden.

Bij de dieren die met resveratrol werden behandeld, stelde men een vermindering van de leukocytair adhesie met 60% vast ten opzichte van de controledieren ($p < 0,05$). Het ICAM-1-gehalte en het MCP-1-gehalte, die door de injectie van LPS gestegen waren, waren bovendien significant lager in de retina's van de behandelde dieren, net zoals het TNF- α -gehalte en het IL-6-gehalte ⁽⁴⁷⁾.

CONCLUSIE



Dankzij de vooruitgang die de geneeskunde in de loop van de 20e eeuw geboekt heeft, ontsnapt de Westerse wereld aan de oorzaken van vroegtijdige sterfte. De vergrijzing van de bevolking, die een logisch gevolg is van deze vooruitgang, heeft tot een verhoogde incidentie geleid van leeftijdsgebonden degeneratieve aandoeningen, zoals LMD, kanker, neurodegeneratieve ziekten, cardiovasculaire aandoeningen, ...

De uitdaging op het gebied van gezondheid die ons in de 21^e eeuw te wachten staat, bestaat erin de degeneratie van de cel te voorkomen en te vertragen, teneinde de term "levensverwachting" niet alleen de betekenis van verlengde levensduur te geven.

Resveratrol biedt heel wat perspectieven voor alle aspecten van veroudering. Honderden publicaties in vooraanstaande internationale tijdschriften vergroten het inzicht in de celveroudering en de werkingsmechanismen van resveratrol.

Deze kleine, 100% natuurlijke molecule staat ter beschikking van iedereen. U kan kiezen in welke vorm u resveratrol het liefst inneemt : als rode wijn of als voedingssupplement.

BIBLIOGRAFIE

BIBLIOGRAFIE

1. Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol: a multitargeted agent for age-associated chronic diseases. *Cell Cycle* 2008; 7 (8): 1020-1035.
2. Sato M, Suzuki Y, Okuda T, Yokotsuka K. Contents of resveratrol, piceid, and their isomers in commercially available wines made from grapes cultivated in Japan. *Biosci Biotechnol Biochem* 1997; 61 (11): 1800-1805.
3. Liu L, Wang Y, Lam KS, Xu A. Moderate wine consumption in the prevention of metabolic syndrome and its related medical complications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008; 8: 89-98.
4. Sanders TH, McMichael RW, Jr., Hendrix KW. Occurrence of resveratrol in edible peanuts. *J Agric Food Chem* 2000; 48 (4): 1243-1246.
5. Sobolev VS, Cole RJ. Trans-resveratrol content in commercial peanuts and peanut products. *J Agric Food Chem* 1999; 47 (4): 1435-1439.
6. Pirola L, Frojdo S. Resveratrol: one molecule, many targets. *IUBMB Life* 2008; 60 (5): 323-332.
7. Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5 (6): 493-506.
8. Holcombe RF, Chao Family Comprehensive Cancer Center. Resveratrol for patients with colon cancer. Study NCT00256334. University of California, Irvine, USA. 2009; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00256334>. Accédé le 13/01/2009.
9. Wang RH, Zheng Y, Kim HS, Xu X, Cao L, Luhasen T, Lee MH, Xiao C, Vassilopoulos A, Chen W, Gardner K, Man YG, Hung MC, Finkel T, Deng CX. Interplay among BRCA1, SIRT1, and Survivin during BRCA1-associated tumorigenesis. *Mol Cell* 2008; 32 (1): 11-20.
10. Li YJ, Xu HJ. [Relationship between Apoptotic Effect of Resveratrol on KG-1 Cells and Expression of bcl-2/bax.]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2008; 16 (5): 1026-1029. [Chinese] Abstract.
11. Bernhaus A, Ozsvar-Kozma M, Saiko P, Jaschke M, Lackner A, Grusch M, Horvath Z, Madlener S, Krupitza G, Handler N, Erker T, Jaeger W, Fritzer-Szekeres M, Szekeres T. Antitumor effects of KITC, a new resveratrol derivative, in AsPC-1 and BxPC-3 human pancreatic carcinoma cells. *Invest New Drugs* 2008; Article in press.
12. Shankar S, Singh G, Srivastava RK. Chemoprevention by resveratrol: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Biosci* 2007; 12: 4839-4854.
13. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003; 425: 191-196.
14. Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, Sinclair D. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature* 2004; 430 (7000): 686-689.
15. Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, Cattaneo A, Domenici L, Cellierino A. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol* 2006; 16 (3): 296-300.
16. Valenzano DR, Cellierino A. Resveratrol and the pharmacology of aging: a new vertebrate model to validate an old molecule. *Cell Cycle* 2006; 5 (10): 1027-1032.
17. Jiang WJ. Sirtuins: novel targets for metabolic disease in drug development. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 373 (3): 341-344.

BIBLIOGRAFIE

18. Freychet P. Sirtuines : au carrefour du vieillissement et du diabète de type 2. *Le Journal faxé de l'endocrinologue* 2007; 11mai: 1.
19. Lagouge M. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. Supplemental data. *Cell* 2006; 127: 1-14.
20. Markus MA, Morris BJ. Resveratrol in prevention and treatment of common clinical conditions of aging. *Clin Interv Aging* 2008; 3 (2): 331-339.
21. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 2006; 444 (7117): 337-342.
22. Barger JL, Kayo T, Vann JM, Arias EB, Wang J, Hacker TA, Wang Y, Raederstorff D, Morrow JD, Leeuwenburgh C, Allison DB, Saupé KW, Cartee GD, Weindruch R, Prolla TA. A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice. *PLoS ONE* 2008; 3 (6): e2264.
23. Bell RA, Mayer-Davis EJ, Martin MA, D'Agostino RB, Jr., Haffner SM. Associations between alcohol consumption and insulin sensitivity and cardiovascular disease risk factors: the Insulin Resistance and Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2000; 23 (11): 1630-1636.
24. Dixon JB, Dixon ME, O'Brien PE. Alcohol consumption in the severely obese: relationship with the metabolic syndrome. *Obes Res* 2002; 10 (4): 245-252.
25. Vadstrup ES, Petersen L, Sorensen TI, Gronbaek M. Waist circumference in relation to history of amount and type of alcohol: results from the Copenhagen City Heart Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 (2): 238-246.
26. Englund OL, Brohall G, Behre CJ, Schmidt C, Fagerberg B. Alcohol consumption in relation to metabolic regulation, inflammation, and adiponectin in 64-year-old Caucasian women: a population-based study with a focus on impaired glucose regulation. *Diabetes Care* 2006; 29 (4): 908-913.
27. Fujii H, Yokozawa T, Kim YA, Tohda C, Nonaka G. Protective effect of grape seed polyphenols against high glucose-induced oxidative stress. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70 (9): 2104-2111.
28. Milne JC, Lambert PD, Schenk S, Carney DP, Smith JJ, Gagne DJ, Jin L, Boss O, Perni RB, Vu CB, Bemis JE, Xie R, Disch JS, Ng PY, Nunes JJ et al. Small molecule activators of SIRT1 as therapeutics for the treatment of type 2 diabetes. *Nature* 2007; 450 (7170): 712-716.
29. Aribal-Kocaturk P, Kavas GO, Buyukkagnici DI. Pretreatment effect of resveratrol on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Biol Trace Elem Res* 2007; 118 (3): 244-249.
30. Sharma S, Chopra K, Kulkarni SK. Effect of insulin and its combination with resveratrol or curcumin in attenuation of diabetic neuropathic pain: participation of nitric oxide and TNF-alpha. *Phyther Res* 2007; 21 (3): 278-283.
31. Kumar A, Kaundal RK, Iyer S, Sharma SS. Effects of resveratrol on nerve functions, oxidative stress and DNA fragmentation in experimental diabetic neuropathy. *Life Sci* 2007; 80 (13): 1236-1244.
32. Gonzales AM, Orlando RA. Curcumin and resveratrol inhibit nuclear factor-kappaB-mediated cytokine expression in adipocytes. *Nutr Metab (Lond)* 2008; 5: 17.
33. Kennedy A, Overman A, Lapoint K, Hopkins R, West T, Chuang CC, Martinez K, Bell D, McIntosh MK. Conjugated linoleic acid-mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes

BIBLIOGRAFIE

- are attenuated by resveratrol. *J Lipid Res* 2008; Article in press.
34. Elliott PJ, Jirousek M. Sirtuins: novel targets for metabolic disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2008; 9 (4): 371-378.
 35. Floreani M, Napoli E, Quintieri L, Palatini P. Oral administration of trans-resveratrol to guinea pigs increases cardiac DT-diaphorase and catalase activities, and protects isolated atria from menadione toxicity. *Life Sci* 2003; 72 (24): 2741-2750.
 36. Hwang JT, Kwon DY, Park OJ, Kim MS. Resveratrol protects ROS-induced cell death by activating AMPK in H9c2 cardiac muscle cells. *Genes Nutr* 2008; 2 (4): 323-326.
 37. Sato M, Maulik N, Das DK. Cardioprotection with alcohol: role of both alcohol and polyphenolic antioxidants. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 957: 122-135.
 38. Thirunavukkarasu M, Penumathsa SV, Koneru S, Juhasz B, Zhan L, Otani H, Bagchi D, Das DK, Maulik N. Resveratrol alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: Role of nitric oxide, thioredoxin, and heme oxygenase. *Free Radic Biol Med* 2007; 43 (5): 720-729.
 39. Penumathsa SV, Thirunavukkarasu M, Koneru S, Juhasz B, Zhan L, Pant R, Menon VP, Otani H, Maulik N. Statin and resveratrol in combination induces cardioprotection against myocardial infarction in hypercholesterolemic rat. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 42 (3): 508-516.
 40. Silan C. The effects of chronic resveratrol treatment on vascular responsiveness of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull* 2008; 31 (5): 897-902.
 41. Shindler KS, Ventura E, Rex TS, Elliott P, Rostami A. SIRT1 activation confers neuroprotection in experimental optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48 (8): 3602-3609.
 42. Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O, Carlson L, Parrott M. Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46 (1): 1-7.
 43. Nagaoka T, Hein TW, Yoshida A, Kuo L. Resveratrol, a component of red wine, elicits dilation of isolated porcine retinal arterioles: role of nitric oxide and potassium channels. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48 (9): 4232-4239.
 44. Lin H, Havey A, Xu H, Zhong X, Boulton ME, Godley BF. The Effect of Mitochondrial-Targeted Protectors on H₂O₂-Induced Damage to the Redox Potential of RPE Cells. ARVO. Fort Lauderdale, USA, April 27-May 1, 2008. 2008; E-Abstract 5931/A305.
 45. Luna CC, Li G, Liton PB, Challa P, Epstein DL, Gonzalez P. Effects of resveratrol on trabecular Meshwork (TM) cells exposed to chronic oxidative stress. ARVO. Fort Lauderdale, USA, April 27-May 1, 2008. 2008; E-Abstract 1624/A155.
 46. Anekonda TS, Adamus G. Induction of Anti-Aging Sirt1 and Anti-Apoptotic Ku70 Proteins by Resveratrol in the Rat Retina. ARVO. Fort Lauderdale, USA, April 27-May 1, 2008. 2008; E-Abstract 4749/A555.
 47. Sheu SJ, Chen CH. Resveratrol Protects Human Retinal Pigment Epithelial Cells Against Ultraviolet Damage via Large-Conductance Calcium-Activated Potassium Channels. ARVO. Fort Lauderdale, USA, April 27-May 1, 2008. 2008; E-Abstract 3965/D855.
 48. Kubota S, Kurihara T, Noda K et al. Resveratrol Suppresses Ocular Inflammation in Endotoxin-Induced Uveitis. ARVO. Fort Lauderdale, USA, April 27-May 1, 2008. 2008; E-Abstract 5177/A203.



Théa - Jan Broeckaertlaan 18/11 - B-9230 Wetteren
Tel. 0032 9 3657740 - Fax. 0032 9 3245370
www.theapharma.nl

RESVERATROL EN GEZONDHEID

*Collectie "Librairie médicale"
van Théa*