

Received: 2015.06.23
Accepted: 2015.10.30
Published: 2016.02.25

Rola resweratrolu w regulacji metabolizmu komórkowego

The role of resveratrol in the regulation of cell metabolism – a review

Marek Pieszka¹, Paulina Szczurek¹, Katarzyna Ropka-Molik², Maria Oczkowicz², Magdalena Pieszka³

¹Dział Żywienia Zwierząt i Paszoznawstwa, Instytut Zootechniki PIB, Balice

²Dział Genomiki i Biologii Molekularnej Zwierząt, Instytut Zootechniki PIB, Balice

³Instytut Nauk o Zwierzętach, Uniwersytet Rolniczy w Krakowie,

Streszczenie

Spożywanie wina w umiarkowanych ilościach wiąże się z obniżonym ryzykiem wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych, chorób naczyń obwodowych, a także nowotworów. Zjawisko to określa się mianem „francuskiego paradoksu”, gdyż po raz pierwszy zostało zaobserwowane we Francji – kraju słynącego z produkcji wina. W literaturze bardzo dobrze opisano kardioprotekcyjne działanie wina, spowodowane głównie przez zawarty w nim resweratrol. Niedawno wykazano, że resweratrol może przedłużać żywotność drożdży przez aktywację genu długowieczności *SirT1*, który odpowiada również za korzystne działanie uzyskiwane przy restrykcji kalorycznej. Ponadto, resweratrol wykazuje dużą aktywność biologiczną wpływając na struktury komórkowe i przyczyniając się do ich ochrony. W artykule podsumowano dostępne dane na temat funkcjonalnych i molekularnych aspektów działania resweratrolu, wina i winogron w wyniku indukcji genów długowieczności.

Słowa kluczowe: resweratrol • czerwone wino • długowieczność • gen *SirT1*

Summary

Moderate wine drinking is associated with reduced risk of cardiovascular, cerebrovascular and peripheral vascular disease, and reduced risk of cancer. This phenomenon is called the “French paradox”, since it was observed for the first time in France – a country famous for its wine production. In the literature, the cardioprotective effect of wine is very well described and attributed mainly to contained therein resveratrol. Recently, it has been demonstrated that resveratrol extends the lifespan of yeast through activation of the *SirT1* longevity gene, which is also responsible for the longevity caused by caloric restriction. Furthermore, resveratrol exhibits high biological activity, affecting cell structures and contributing to their protection. This paper summarizes the available reports on functional and molecular aspects of resveratrol, wines and grapes as a result of the activation of longevity genes.

Keywords: resveratrol • red wine • longevity • *SirT1* gene

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1195844>

Word count: 2027

Tables: –

Figures: 2

References: 62

Adres autora: dr hab. Marek Pieszka, prof. IZ, Dział Żywienia Zwierząt i Paszoznawstwa, Instytut Zootechniki PIB, ul. Krakowska 1, 32-083 Balice, e-mail: marek.pieszka@izoo.krakow.pl

WSTĘP

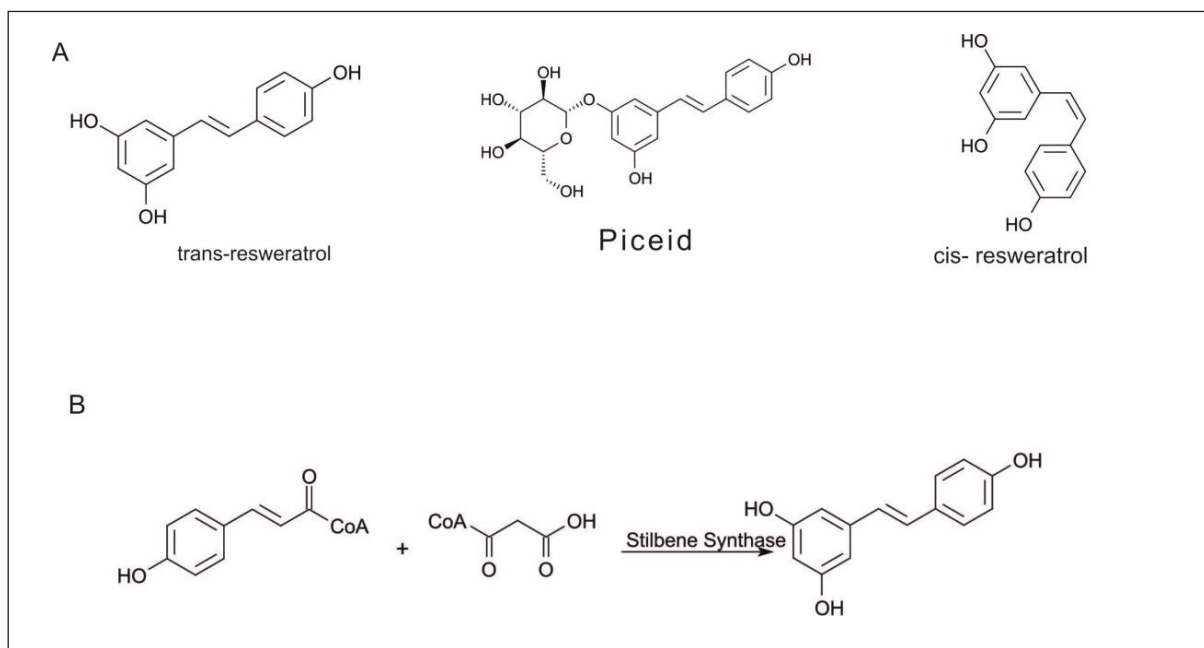
Resweratrol (3,5,40-trihydroksystylben) należący do rodziny polifenoli nazywanych winiferynami, ma wiele dobroczynnych właściwości od chemioprewencji po kardioprotekcję [1,9,24,27,31,36,40,52]. Znany też jako 3,40,5-stylbenetriol, resweratrol ma sumaryczny wzór chemiczny $C_{14}H_{12}O_3$ oraz masę cząsteczkową 228,25 Daltonów (ryc.1). Resweratrol występuje w konformacji *cis* lub *trans*. Mimo iż obydwa izomery (wraz z ich glikozydami) występują w naturze i wydają się mieć podobne własności biologiczne, działanie izomeru *trans* jest lepiej zbadane i udokumentowane. Resweratrol-3-O-beta-D-glukozyd znany jest również jako piceid.

Resweratrol posiada wiele biochemicznych i fizjologicznych właściwości, włącznie z działaniem estrogenowym, przeciwzapalnym oraz inhibującym agregację płytek krwi [35,42,45,59,61,62]. Kilka najnowszych badań wskazało związaną z resweratrolelem ochronę przed wieloma chorobami degeneracyjnymi. Najważniejszą cechą resweratrolu jest to, że w określonych stężeniach hamuje apoptotyczną śmierć komórki, zapewniając ochronę przed wieloma chorobami, jak np. zespół porępfuzyjny, miażdżycę naczyń krwionośnych, arytmia komorowa czy niedokrwienie mózgu [16,56]. Ma silne cerebroprotektoryjne działanie w ochronie struktur mózgu [43]. Zarówno w ostrych, jak i przewlekłych przypadkach kardioprotekcja jest uzyskiwana raczej w wyniku hartowania mięśnia sercowego (nowatorska technika kardioprotekcji) niż w sposób bezpośredni, jak w wypadku konwencjonalnej medycyny [38]. Resweratrol używany w odpowiednio wyższych stężeniach ułatwia apoptotyczną śmierć komórki, wykazując działanie przeciwne do działania jako czynnik chemioprewencyjny [15,16]. Resweratrol prawdopodobnie wpisuje się w definicję farmakologicznego związku hartującego i może być obiecującym lekiem stosowanym w medycynie alternatywnej [8,38].

Resweratrol jest biosyntetyzowany z jednej cząsteczki p-kumarolo-CoA przez syntazę stylbenową (STS) obecną w niektórych roślinach wyższych, takich jak eukaliptus, świerk, lilia, morwa czy orzech ziemny [18]. Bodziec zewnętrzny, np. atak grzybów czy promieniowanie UV aktywuje geny syntazy stylbenowej w winogronach do wytwarzania resweratrolu w celu zapewnienia odpowiedniej ochrony. Gen *STS* znaleziono też w truskawkach,

czarnych borówkach, winogronach etc. [18,48]. Winorośle właściwa, truskawkowa oraz okrągłolistna zawierają wysokie stężenia resweratrolu, który w ich skórkach i pestkach może osiągać stężenie nawet 50-100 µg/g. [16]. Te rodzaje winogron są szczególnie odpowiednie do produkcji czerwonego wina. Dlatego też winogrona oraz czerwone wino są uważane za główne źródło resweratrolu. Wiele rodzajów owoców, np. morwa, borówka czarna, borówka brusznica, *Vaccinium arboreum*, *Vaccinium stamineum*, żurawina, owoc drzewa bochenkowego, orzech ziemny oraz wiele kwiatów i liści łącznie z gniotem, ciemną białą, *Veratrum tenuipetalum*, eukaliptusem, świerkiem, rodziną *Poaceae*, sosną zwyczajną, rabarbarem i rdestem japońskim także zawierają resweratrol [18,51]. W przeciwieństwie do konstytutywnej postaci syntazy stylbenowej występującej w *Rheum rhaponticum* (rabarbar ogrodowy), w rodzinie *Vitaceae* dochodzi do ekspresji enzymu indukcyjnego [21,48].

Resweratrol jest naturalnie występującą fitoaleksyną „obrońcą rośliny”, która jest wytwarzana w odpowiedzi na uszkodzenie, takie jak uraz mechaniczny, działanie światła ultrafioletowego oraz zakażenie mikroorganizmami chorobotwórczymi – szczególnie grzybami, umożliwiając obronę [34]. Ponieważ zakażenia grzybami są bardziej powszechne w chłodniejszym klimacie, winogrona rosnące w takim środowisku mają wyższe stężenia resweratrolu [10,28]. Jednak winogrona uprawiane w strefie równikowej także zawierają duże stężenia resweratrolu z powodu promieniowania ultrafioletowego [28]. Podczas wytwarzania wina resweratrol i inne polifenole łącznie z kwercetyną, katechinami, gallokatechinami, procyanidynami oraz prodelfidynami (skondensowane taniny) są przede wszystkim ekstrahowane ze skórek winogron. Wino czerwone w zależności od pochodzenia zawiera 0–15 µg/ml *trans*-resweratrolu, podczas gdy stężenie *cis*-resweratrolu waha się w przedziale 0-5 µg/ml. Czerwone wino zawiera *trans* – lub *cis*-piceid w ilościach odpowiednio 0–30 lub 15 µg/ml [28]. Niedawno dowiedziono, że resweratrol może przedłużać życie w wyniku aktywacji genu długowieczności oraz naśladować skutki restrykcji kalorycznej [6,34]. Ponadto, resweratrol oraz wino indukują także geny *Sirt3* i *Sirt4*, *PBEF* i były związane z regulacją genów *FoxO1* i *FoxO3* (wszystkie związane z długowiecznością) [41]. W artykule skoncentrowano się na zdolności resweratrolu i wina do zwiększania długości życia w wyniku indukcji genów długowieczności.



Ryc. 1. A: struktura *cis*- i *trans*-resweratrolu oraz piceidu; B: synteza resweratrolu

RESWERATROL, WINOGRONA, WINO I „FRANCUSKI PARADOKS”

Jednym z najbogatszych naturalnych źródeł resweratrolu są ciemne winogrona i wina z nich produkowane. Resweratrol stał się popularny, kiedy konsumpcję czerwonego wina połączono z terminem „francuski paradoks”. Zwyczaj umiarkowanego picia wina obniża ryzyko zapadania na choroby sercowo-naczyniowe, naczyniowo-mózgowe i choroby naczyń obwodowych z powodu ograniczenia agregacji płytek krwi oraz adhezji monocytów. Obniża ryzyko zachorowania na raka oraz spowalnia niektóre choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera, działa ochronnie na skórę przed uszkodzeniami promieniami UV [2,12,23,25,30,56]. Najnowsze badania wykazały, że spośród około 500 różnych antyoksydantów resweratrol i proantocyjanidyny to dwa najważniejsze związki występujące w winie i łączące różnorodne problemy zdrowotne [33]. Uważa się, że to resweratrol jest tajemniczym związkiem obecnym w czerwonym winie, który odpowiada za „francuski paradoks”.

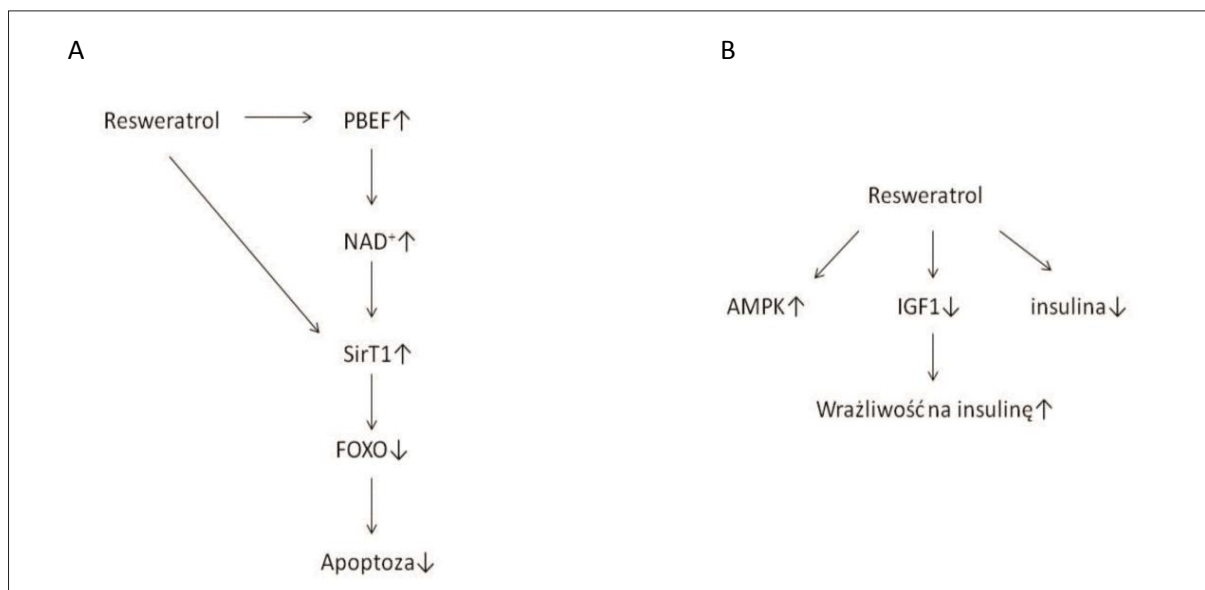
Istniejące doniesienia potwierdzają prozdrowotne właściwości resweratrolu i wina, a zwłaszcza wina czerwonego. Zarówno resweratrol jak i wino mogą funkcjonować jako związki kardioprotekcyjne dzięki własnościom indukującym tlenek azotu, adenozyne i kinazę proteinową C, które są związane z procesem hartowania serca [19,38,56]. Wykazano, że umiarkowana konsumpcja wina hamuje aktywność płytek krwi [50]. Uderzające podobieństwo między mechanizmami działania wina i resweratrolu sugerują związaną z piciem wina rolę resweratrolu w kardioprotekcji. Najnowsze badania wskazały indukcję genów długowieczności, takich jak *SirT1* zarówno przez czerwone wino, jak i reswera-

trol [24,54]. Uważa się też, że ekstrakt z winogron również może aktywować geny hamujące procesy starzenia. Winogrona muskadynowe (*Vitis rotundifolia*) zawierające duże ilości resweratrolu (zwykle 40 razy więcej niż inne gatunki winogron) i rosnące głównie w południowych częściach Ameryki, np. w Karolinie Północnej, mogą spowodować aktywację genu długowieczności *SirT1*.

GENY DŁUGOWIECZNOŚCI

Najważniejszym odkrytym genem długowieczności jest *SirT1*, homolog występującego u drożdży *SIR2* (Silent Information Regulator 2) [22]. Odkryto go ponad 40 lat temu podczas badań nad dietą niskokaloryczną i/lub głodem [11]. Wykazano, że u drożdży resweratrol naśladował skutki restrykcji kalorycznej poprzez stymulację *SIR2* i zwiększenie stabilności DNA, jak i długości życia o 70% [22,57]. Ograniczenie przyjmowania kalorii u drożdży spowodowało aktywację deacetylazy *SIR2*. Restrykcja kaloryczna może zwiększyć długość życia u zwierząt nawet o 40% oraz indukować gen *SirT1* [17,46]. *SirT1* może deacetylować czynnik naprawczy DNA – *Ku70* i tym samym hamować apoptozę [26,48]. *SirT1* oraz *Ku70* mogą razem działać hamująco na aktywację genu *Bax*, który jest odpowiedzialny za apoptozę [20,47]. *SirT1* hamuje też apoptozę zależną od białka p53 przez deacetylację i proces zmniejszenia ekspresji białka p53. Geny deacetylazy (p53) i *Ku70* są niezbędne w naprawie DNA oraz pełnią rolę w utrzymaniu telomerów [26,49].

Geny białek z rodziny FoxO także okazały się deacetylowane, ich ekspresja jest regulowana przez *SirT1*, a procesy te prowadzą do słabszej odpowiedzi apoptotycznej



Ryc. 2. A: Indukowanie przeżywania komórki i długowieczności przez resweratrol poprzez szlak SirT1-FoxO; B: Wywołany stosowaniem resweratrolu wzrost wrażliwości insulinowej związany z działaniem AMPK i IGF-1

i zwiększonej odporności na stres w niesprzyjających warunkach [20,39]. Niedawno odkryto inny, związany z niskokaloryczną dietą gen długowieczności *PHA-4* [53].

Dowiedziano, że czerwone wino i jego składnik resweratrol, jak i białe wino i znajdujące się w nim tyrozol oraz hydroksytyrozol oddziałują na *SirT1*, *FoxO* i *PBEF* (wszystkie związane z długowiecznością) [41]. W badaniu wykorzystano szczury Sprague-Dawley ważące 250-300 g, które przez 14 dni były intensywnie karmione eksperymentalnymi związkami, a następnie wypreparowano ich pracujące jeszcze serca. Szczury były losowo przypisane do siedmiu grup: (I) kontrola (tylko woda); (II) kontrola alkoholowa (1 ml 12%); (III) białe wino (6,5 ml/kg m.c.); (IV) czerwone wino (6,5 ml/kg m.c.); (V) resweratrol (2,5 mg/kg m.c.); (VI) tyrozol (2,5 mg/kg m.c.); i (VII) hydroksytyrozol (2,5 mg/kg m.c.). Najciekawszym odkryciem było to, że białe wino nie tylko indukowało geny długowieczności: *SirT1*, *SirT3*, *SirT4* oraz fosforylację *FoxO1* i *FoxO3A* w sercu, ale także, że ilość wytworzonych w ten sposób białek była większa niż w przypadku czerwonego wina czy resweratrolu. Geny hamujące procesy starzenia były najsilniej aktywowane przez białe wino, a następnie przez resweratrol>tyrozol>czerwone wino/hydroksytyrozol. Wszystkie te substancje zwiększały przeżywanie komórek mięśnia sercowego za pośrednictwem fosforylacji białka Akt w następującej kolejności: resweratrol>czerwone wino>hydroksytyrozol>białe wino>tyrozol. Wyniki te sugerują, że choć wszystkie testowane substancje indukowały geny regulujące starzenie się i zapewniały kardioprotekcję, ich molekularne szlaki sygnałowe są różne.

Udowodniono, że u ssaków występuje przynajmniej siedem rodzajów białek SirT (*SirT1-7*). Białka te są umiej-

scowione w różnych przedziałach subkomórkowych, np. mitochondriach (*SirT3-5*), jądrze komórkowym (*SirT1*, 2, 6 i 7) oraz cytoplazmie (*SirT1* i 2). *SirT1* jest zależną od NAD^+ deacetylazą histonów, która odgrywa rolę w przebudowie chromatyny związanej z długowiecznością [14]. *SirT1* jest także zaangażowany w regulację kilku czynników transkrypcyjnych łącznie z *FoxO1*, który zostaje inaktywowany pod wpływem fosforylacji przez Akt [41,52]. Wyniki powyższego badania świadczą również o aktywacji *SirT3* i *SirT4*, które są umiejscowione w mitochondriach, gdzie regulują procesy starzenia w przemianie energii. Wyniki te sugerują, że *FoxO* może być substratem dla aktywowanego przez resweratrol i/lub wino *SirT1*. *PBEF*, fosforybozylotransferaza nikotynamidowa, zaopatruje *SirT1* w NAD^+ . Wydaje się, że resweratrol aktywuje nie tylko *SirT1*, ale także *PBEF*, która może wtedy dostarczyć NAD^+ do *SirT1*. Związana z *PBEF* aktywacja *SirT1* sprzyja przeżywaniu komórki i długowieczności na drodze szlaku *SirT1-FoxO* [41] (ryc. 2a).

Najciekawszym wynikiem tego badania jest to, że zarówno czerwone, jak i białe wino oraz ich składniki: resweratrol, tyrozol i hydroksytyrozol mają zdolność aktywacji genów długowieczności i sprzyjają przeżywaniu komórek. Zatem resweratrol może nie być jedyną substancją sprzyjającą długowieczności, ale także wino i winogrona, a szczególnie winogrona muskadynowe, są prawdopodobnie zaangażowane w aktywację genów i białek długowieczności.

JAK RESWERATROL NAŚLADUJE RESTRYKCJĘ KALORYCZną?

Pojawia się coraz więcej doniesień sugerujących, że resweratrol naśladuje skutki restrykcji kalorycznej sprzyjając długowieczności. Jednak mechanizm tego działania nadal pozostaje niewyjaśniony. Jedyną poznaną

wspólną cechą resweratrolu i restrykcji kalorycznej jest poprawianie wrażliwości insulinowej, która zmniejsza stężenie insuliny i glukozy w organizmie [5,7,9]. Blokowanie receptorów insuliny w tkance tłuszczowej pozwoliło na zwiększenie długości życia u myszy prawie o 18% [7]. Jest całkiem możliwe, że resweratrol i restrykcja kaloryczna działają w ten sam sposób, to jest przez poprawę wrażliwości insulinowej. Resweratrol naśladując skutki restrykcji kalorycznej obniża stężenia glukozy, insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) i podnosi stężenie HDL [5,7,9,37,44]. Inny wspólny mechanizm obejmuje aktywację genu długowieczności *Sirt1* przez restrykcję kaloryczną, jak i resweratrol.

Najnowsze badania wykazały, że resweratrol może też naśladować restrykcję kaloryczną w wyniku przemian w strukturze chromatyny i transkrypcji genów [3,58]. Autorzy nie odnotowali redukcji IGF-1 u myszy, którym podawano resweratrol, podczas gdy zgodnie z oczekiwaniami doszło do obniżenia stężenia IGF-1 u myszy poddanych restrykcji kalorycznej [3]. Jednak zarówno ograniczenie spożycia kalorii, jak i resweratrol spowodowały obniżenie stężenia glukozy we krwi. W tym przypadku okazało się też, że ani resweratrol ani restrykcja kaloryczna nie wpłynęły na aktywność *Sirt1* oraz że to nie resweratrol, a ograniczenie kalorii zainicjowało aktywność transkrypcyjną *PGC1α*. Cztery ontologie genów pozostały pod wpływem zarówno restrykcji kalorycznej, jak i resweratrolu, co odzwierciedlało się w związanej z agregacją i rozluźnianiem chromatyny regulacją transkrypcji oraz cyklem ubikwitynowym. Szczegółowa analiza wykazała, że geny te odgrywają główną rolę w przebudowie chromatyny. Geny *SMARCA* kodują białko Brahma, które reguluje transkrypcyjny „włącznik” przebudowy chromatyny. Zarówno resweratrol, jak i restrykcja kaloryczna zmodyfikowały ekspresję kilku genów kodujących histony.

Inne badanie potwierdziło pozytywny wpływ resweratrolu na myszy, którym podawano wysokotłuszczowy pokarm [5]. W badaniu tym autorzy udowodnili, że kuracja resweratrolem spowodowała zwiększenie przeżywalności myszy na diecie wysokotłuszczowej oraz przesunięcie aktywności metabolicznej w kierunku aktywności występującej u myszy na zwykłej diecie. Okazało się też, że resweratrol obniżył stężenie insuliny oraz IGF-1 i zwiększył wrażliwość insulinową prawdopodobnie w wyniku aktywacji AMPK. Raport udokumentował także zwiększenie liczby mitochondriów oraz istotne zmniejszenie acetylacji *PGC-α* po kuracji resweratrolem.

Jednak ekspresja *Sirt1* pozostała bez zmian, co wskazuje, że resweratrol spowodował wzrost aktywności enzymatycznej *Sirt1*, bez wpływu na poziom ekspresji (ryc. 2b), co sugeruje konieczność dalszych badań ze względu na niejednoznaczne wyniki badań.

Inne badanie potwierdziło, że resweratrol ulepsza funkcjonowanie mitochondriów oraz wydolność tlenową myszy na diecie wysokotłuszczowej przez aktywację *Sirt1* i *PGC-α* [29]. Spowodował też obniżenie tempa przyrostu masy oraz wzrost wrażliwości insulinowej u myszy karmionych pokarmem obfitym w tłuszczce.

Do podobnych wniosków doszedł zespół Timmersa [58]. W szczegółowych badaniach przeprowadzonych na otyłych mężczyznach w średnim wieku zauważyli, że 30-dniowa suplementacja resweratrolem prowadzi do spadku stężenia glukozy i insuliny w osoczu, poprawy funkcji wątroby, redukcji zawartości tkanki tłuszczowej, a także obniżenia ciśnienia krwi i poprawy wydajności oksydacyjnej mitochondriów. Autorzy sugerują, że wynikało to z aktywacji ścieżki AMPK-*Sirt1*-*PGC1*. Ponadto, resweratrol indukował zwiększoną ekspresję genów skorelowanych ze stresem oksydacyjnym i mitochondrialnym wytwarzaniem ATP z jednoczesną inhibicją ekspresji genów związanych ze stanem zapalnym.

W literaturze bardzo dobrze opisano również neuroprotektoryjne właściwości resweratrolu [4,23,32,60]. Resweratrol może wspomagać funkcje mózgu nawet efektywniej od restrykcji kalorycznej, co udowodnili Dal-Pan i wsp. [13]. W doświadczeniu przeprowadzonym na lemurkach, niewielkich naczelnych, odnotowali poprawę pamięci roboczej i wzrost spontanicznej aktywności ruchowej zarówno w grupie traktowanej restrykcją kaloryczną, jak i w grupie suplementowanej resweratrolem, ale tylko w tej drugiej doszło do poprawy pamięci przestrzennej zwierząt.

PODSUMOWANIE

Resweratrol, składnik odżywczy sprzyjający długowieczności, naśladuje skutki restrykcji kalorycznej pod wpływem indukcji ekspresji kilku genów długowieczności. Zaliczają się do nich geny *Sirt1* i *FoxO*, które współdziałają ze sobą w regulacji przeżywania komórki. Jednak resweratrol nie wydaje się jedyną substancją odżywczą sprzyjającą długiemu życiu, ponieważ geny długowieczności mogą być także aktywowane zarówno przez białe, jak i czerwone wino oraz winogrona.

PISMIENICTWO

- [1] Aluyen J.K., Ton Q.N., Tran T., Yang A.E., Gottlieb H.B., Bellanger, R.A.: Resveratrol: potential as anticancer agent. *J. Diet. Suppl.*, 2012; 9: 45-56
- [2] Artero A., Artero A., Tarín J.J., Cano A.: The impact of moderate wine consumption on health. *Maturitas*, 2015; 80: 3-13
- [3] Barger J.L., Kayo T., Vann J.M., Arias E.B., Wang J., Hacker T.A., Wang Y., Raederstorff D., Morrow J.D., Leeuwenburgh C., Allison D.B., Saupe K.W., Cartee G.D., Weindruch R., Prolla T.A.: A low dose of dietary resveratrol partially mimics caloric restriction and retards aging parameters in mice. *PLoS One*, 2008; 3: e2264
- [4] Bastianetto S., Ménard C., Quirion R.: Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015; 1852: 1195-1201
- [5] Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L., Jamieson H.A., Lerin C., Kalra A., Prabhu V.V., Allard J.S., Lopez-Lluch G., Lewis K., Pistell P.J., Poosala S., Becker K.G., Boss O., Gwinn D. i wsp.: Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*, 2006; 444: 337-342
- [6] Bhullar K.S., Hubbard B.P.: Lifespan and healthspan extension by resveratrol. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015; 1852: 1209-1218
- [7] Blüher M., Kahn B.B., Kahn C.R.: Extended longevity in mice lacking the insulin receptor in adipose tissue. *Science*, 2003; 299: 572-574
- [8] Bradamante S., Piccinini F., Barengli L., Bertelli A.A., De Jonge R., Beemster P., De Jong J.W.: Does resveratrol induce pharmacological preconditioning? *Int. J. Tissue React.*, 2000; 22: 1-4
- [9] Brasnyó P., Molnár G.A., Mohás M., Markó L., Laczy B., Cseh J., Mikolás E., Szijártó I.A., Mérei A., Halmai R., Mészáros L.G., Sümegi B., Wittmann I.: Resveratrol improves insulin sensitivity, reduces oxidative stress and activates the Akt pathway in type 2 diabetic patients. *Br. J. Nutr.*, 2011; 106: 383-389
- [10] Celotti E., Ferrarini R., Zironi R., Conte L.S.: Resveratrol content of some wines obtained from dried Valpolicella grapes: Recioto Amaronone. *J. Chromatogr. A*, 1996; 730: 47-52
- [11] Chang H.C., Guarente L.: SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2014; 25: 138-145
- [12] Chiva-Blanch G., Arranz S., Lamuela-Raventós R.M., Estruch R.: Effects of wine, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease risk factors: evidences from human studies. *Alcohol Alcohol.*, 2013; 48: 270-277
- [13] Dal-Pan A., Pifferi F., Marchal J., Picq J.L., Aujard F., RESTRIKAL Consortium: Cognitive performances are selectively enhanced during chronic caloric restriction or resveratrol supplementation in a primate. *PLoS One*, 2011; 6: e16581
- [14] Dang W.: The controversial world of sirtuins. *Drug Discov. Today Technol.*, 2014; 12: e9-e17
- [15] Delmas D., Solary E., Latruffe N.: Resveratrol, a phytochemical inducer of multiple cell death pathways: apoptosis, autophagy and mitotic catastrophe. *Curr. Med. Chem.*, 2011; 18: 1100-1121
- [16] Dudley J., Das S., Mukherjee S., Das D.K.: Resveratrol, a unique phytoalexin present in red wine, delivers either survival signal or death signal to the ischemic myocardium depending on dose. *J. Nutr. Biochem.*, 2009; 20: 443-452
- [17] Fontana L., Partridge L., Longo V.D.: Extending healthy life span - from yeast to humans. *Science*, 2010; 328: 321-326
- [18] Giovannozzo G., Ingrassio I., Paradiso A., De Gara L., Santino A.: Resveratrol biosynthesis: plant metabolic engineering for nutritional improvement of food. *Plant Foods Hum. Nutr.*, 2012; 67: 191-199
- [19] Gordish K.L., Beierwaltes W.H.: Resveratrol induces acute endothelium-dependent renal vasodilation mediated through nitric oxide and reactive oxygen species scavenging. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2014; 306: F542-F550
- [20] Guarente L., Picard F.: Calorie restriction - the SIR2 connection. *Cell*, 2005; 120: 473-482
- [21] Hain R., Bieseler B., Kindl H., Schroder G., Stöcker R.: Expression of a stilbene synthase gene in *Nicotiana tabacum* results in synthesis of the phytoalexin resveratrol. *Plant. Mol. Biol.*, 1990; 15: 325-335
- [22] Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y., Lamming D.W., Lavu S., Wood J.G., Zipkin R.E., Chung P., Kisielewski A., Zhang L.L., Scherer B., Sinclair D.A.: Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 2003; 425: 191-196
- [23] Huang T.C., Lu K.T., Wo Y.Y., Wu Y.J., Yang Y.L.: Resveratrol protects rats from A β -induced neurotoxicity by the reduction of iNOS expression and lipid peroxidation. *PLoS One*, 2011; 6: e29102
- [24] Hubbard B.P., Sinclair D.A.: Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2014; 35: 146-154
- [25] Janssen I., Landay A.L., Ruppert K., Powell L.H.: Moderate wine consumption is associated with lower hemostatic and inflammatory risk factors over 8 years: the study of women's health across the nation (SWAN). *Nutr. Aging*, 2014; 2: 91-99
- [26] Kim S., Bi X., Czarny-Ratajczak M., Dai J., Welsh D.A., Myers L., Welsch M.A., Cherry K.E., Arnold J., Poon L.W., Jazwinski S.M.: Telomere maintenance genes SIRT1 and XRCC6 impact age-related decline in telomere length but only SIRT1 is associated with human longevity. *Biogerontology*, 2012; 13: 119-131
- [27] Kisková T., Jendželovský R., Rentsen E., Maier-Salamon A., Kokošová N., Papcová Z., Mikeš J., Orendáš P., Bojková B., Kubatka P., Svoboda M., Kajo K., Fedoročko P., Jäger W., Ekmekcioglu C., Kasayová M., Thalhammer T.: Resveratrol enhances the chemopreventive effect of celecoxib in chemically induced breast cancer in rats. *Eur. J. Cancer Prev.*, 2014; 23: 506-513
- [28] Kopp P.: Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the 'French paradox'? *Eur. J. Endocrinol.*, 1998; 138: 619-620
- [29] Lagouge M., Argmann C., Gerhart-Hines Z., Meziane H., Lerin C., Daussin F., Messadeq N., Milne J., Lambert P., Elliott P., Geny B., Laakso M., Puigserver P., Auwerx J.: Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell*, 2006; 127: 1109-1122
- [30] Lephart E.D., Sommerfeldt J.M., Andrus M.B.: Resveratrol: influences on gene expression in human skin. *J. Functional Foods*, 2014; 10: 377-384
- [31] Li Y.G., Zhu W., Tao J.P., Xin P., Liu M.Y., Li J.B., Wei M.: Resveratrol protects cardiomyocytes from oxidative stress through SIRT1 and mitochondrial biogenesis signaling pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2013; 438: 270-276
- [32] Lofrumento D.D., Nicolardi G., Cianciulli A., De Nuccio F., La Pesa V., Carofiglio V., Dragone T., Calvello R., Panaro M.A.: Neuroprotective effects of resveratrol in an MPTP mouse model of Parkinson's-like disease: possible role of SOCS-1 in reducing pro-inflammatory responses. *Innate Immun.*, 2014; 20: 249-260
- [33] Ma Q., Zhang M., Wang Z., Ma Z., Sha H.: The beneficial effect of resveratrol on severe acute pancreatitis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2011; 1215: 96-102
- [34] Marchal J., Pifferi F., Aujard F.: Resveratrol in mammals: effects on aging biomarkers, age-related diseases, and life span. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2013; 1290: 67-73
- [35] Mattison J.A., Wang M., Bernier M., Zhang J., Park S.S., Maudsley S., An S.S., Santhanam L., Martin B., Faulkner S., Morrell C., Baur J.A., Peshkin L., Sosnowska D., Csiszar A. i wsp.: Resveratrol prevents high fat/sucrose diet-induced central arterial wall inflammation and stiffening in nonhuman primates. *Cell Metab.*, 2014; 20: 183-190

- [36] Mbimba T., Awale P., Bhatia D., Geldenhuys W.J., Darvesh A.S., Carroll R.T., Bishayee A.: Alteration of hepatic proinflammatory cytokines is involved in the resveratrol-mediated chemoprevention of chemically-induced hepatocarcinogenesis. *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2012; 13: 229-234
- [37] Meng C., Liu J.L., Du A.L.: Cardioprotective effect of resveratrol on atherogenic diet-fed rats. *Inter. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2014; 7: 7899-7906
- [38] Mokni M., Liman F., Elkahoui S., Amri M., Aoani E.: Strong cardioprotective effect of resveratrol, a red wine polyphenol on isolated rat hearts after ischemia/reperfusion injury. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2007; 457: 1-6
- [39] Motta M.C., Divecha N., Lemieux M., Kamel C., Chen D., Gu W., Bultsma Y., McBurney M., Guarente L.: Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell*, 2004; 116: 551-563
- [40] Movahed A., Yu L., Thandapilly S.J., Louis X.L., Neticadan T.: Resveratrol protects adult cardiomyocytes against oxidative stress mediated cell injury. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2012; 527: 74-80
- [41] Mukherjee S., Lekli I., Gurusamy N., Bertelli A.A., Das D.K.: Expression of the longevity proteins by both red and white wines and their cardioprotective components, resveratrol, tyrosol, and hydroxytyrosol. *Free Radic. Biol. Med.*, 2009; 46: 573-578
- [42] Nwachukwu J.C., Srinivasan S., Bruno N.E., Parent A.A., Hughes T.S., Pollock J.A., Gjyshi O., Cavett V., Nowak J., Garcia-Ordenez R.D., Houtman R., Griffin P.R., Kojetin D.J., Katzenellenbogen J.A., Conkright M.D., Nettles K.W.: Resveratrol modulates the inflammatory response via an estrogen receptor-signal integration network. *Elife*, 2014; 3: e02057
- [43] Orsu P., Murthy B.V., Akula A.: Cerebroprotective potential of resveratrol through anti-oxidant and anti-inflammatory mechanisms in rats. *J. Neural. Transm.*, 2013; 120: 1217-1223
- [44] Patel K.R., Scott E., Brown V.A., Gescher A.J., Steward W.P., Brown K.: Clinical trials of resveratrol. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2011; 1215: 161-169
- [45] Pezzuto J.M.: The phenomen of resveratrol: redefining the virtues of promiscuity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2011; 1215: 123-130
- [46] Rascon B., Hubbard B.P., Sinclair D.A., Amdam G.V.: The lifespan extension effects of resveratrol are conserved in the honey bee and may be driven by a mechanism related to caloric restriction. *Aging*, 2012; 4: 499-508
- [47] Rikiishi H.: Autophagic and apoptotic effects of HDAC inhibitors on cancer cells. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011; 2011: 830260
- [48] Rupprich N., Hildebrand H., Kindl H.: Substrate specificity in vivo and in vitro in the formation of stilbenes. Biosynthesis of rhaponticin. *Arch. Biochem. Biophys.*, 1980; 200: 72-78
- [49] Sahin E., DePinho R.A.: Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature*, 2010; 464: 520-528
- [50] Schmatz R., Mann T.R., Spanevello R., Machado M.M., Zanini D., Pimentel V.C., Stefanello N., Martins C.C., Cardoso A.M., Bagatini M., Gutierrez J., Leal C.A., Pereira L.B., Mazzanti C., Schetinger M.R., Morsch V.M.: Moderate red wine and grape juice consumption modulates the hydrolysis of the adenine nucleotides and decreases platelet aggregation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cell Biochem. Biophys.*, 2013; 65: 129-143
- [51] Sebastia N., Montoro A., Manes J., Soriano J.M.: A preliminary study of presence of resveratrol in skins and pulps of European and Japanese plum cultivars. *J. Sci. Food Agric.*, 2012; 92: 3091-3094
- [52] Sharma S., Kulkarni S.K., Chopra K.: Resveratrol, a poly-phenolic phytoalexin attenuates thermal hyperalgesia and cold allodynia in STZ-induced diabetic rats. *Indian J. Exp. Biol.*, 2006; 44: 566-569
- [53] Smith-Vikos T., de Lencastre A., Inukai S., Shlomchik M., Holtrup B., Slack F.J.: MicroRNAs mediate dietary-restriction-induced longevity through PHA-4/FOXO and SKN-1/Nrf transcription factors. *Curr. Biol.*, 2014; 24: 2238-2246
- [54] Stiacchini G., Mannari C., Bertelli A.A., Giovannini L.: Resveratrol-poor red wines modulate SIRT1 in human renal cells. *Plant Foods Hum. Nutr.*, 2012; 67: 289-293
- [55] Sun A.Y., Simonyi A., Sun G.Y.: The "French Paradox" and beyond: neuroprotective effects of polyphenols. *Free Radic. Biol. Med.*, 2002; 32: 314-318
- [56] Tang P.C., Ng Y.F., Ho S., Gyda M., Chan S.W.: Resveratrol and cardiovascular health-promising therapeutic or hopeless illusion? *Pharmacol. Res.*, 2014; 90: 88-115
- [57] Timmers S., Auwerx J., Schrauwen P.: The journey of resveratrol from yeast to human. *Aging*, 2012; 4: 146-158
- [58] Timmers S., Konings E., Bilet L., Houtkooper R.H., van de Weijer T., Goossens G.H., Hoeks J., van der Krieken S., Ryu D., Kersten S., Moonen-Kornips E., Hesselink M.K., Kunz I., Schrauwen-Hinderlig V.B., Blaak E.E., Auwerx J., Schrauwen P.: Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans. *Cell Metab.*, 2011; 14: 612-622
- [59] Toliopoulos I.K., Simos Y.V., Oikonomidis S., Karkabounas S.C.: Resveratrol diminishes platelet aggregation and increases susceptibility of K562 tumor cells to natural killer cells. *Indian J. Biochem. Biophys.*, 2013; 50: 14-18
- [60] Wang L.M., Wang Y.J., Cui M., Luo W.J., Wang X.J., Barber P.A., Chen Z.Y.: A dietary polyphenol resveratrol acts to provide neuroprotection in recurrent stroke models by regulating AMPK and SIRT1 signaling, thereby reducing energy requirements during ischemia. *Eur. J. Neurosci.*, 2013; 37: 1669-1681
- [61] Yazir Y., Utkan T., Gacar N., Aricioglu F.: Resveratrol exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects to prevent memory deficits in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Physiol. Behav.*, 2015; 138: 297-304
- [62] Yu W., Fu Y.C., Wang W.: Cellular and molecular effects of resveratrol in health and disease. *J. Cell. Biochem.*, 2012; 113: 752-759

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.