



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA



Relación entre los estilbenos y el estado oxidativo



FÁTIMA PUERTO RODRÍGUEZ



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE FARMACIA**

Departamento de Nutrición y Bromatología, Toxicología y
Medicina Legal. Área de Toxicología

TRABAJO FIN DE GRADO DEL GRADO EN FARMACIA

TÍTULO: RELACIÓN ENTRE LOS ESTILBENOS Y EL ESTADO OXIDATIVO

**TRABAJO DE CARÁCTER BIBLIOGRÁFICO
FÁTIMA PUERTO RODRÍGUEZ
TUTELADO POR: SILVIA PICHARDO SÁNCHEZ**

Lugar: Facultad de Farmacia

Fecha de presentación: Junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN.	5
ABSTRACT.	6
GLOSARIO DE ABREVIATURAS.	7
1.INTRODUCCIÓN.	9
1.1 Estilbenos.	9
1.2 Usos de los estilbenos.	11
2. OBJETIVOS.	14
3. METODOLOGÍA.	14
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	15
4.1 El estrés oxidativo, sus efectos tóxicos y mecanismos de defensas del organismo.	15
4.2. Antioxidantes.	17
4.3. Efecto antioxidante y pro-oxidante de los estilbenos.	17
4.4. Biodisponibilidad de los estilbenos.	18
4.5. Estudios <i>in vitro</i> de los estilbenos.	18
4.6. Estudios <i>in vivo</i> de los estilbenos.	21
4.6.1. Estudio agudo con resveratrol.	21
4.6.2 Estudio crónico con resveratrol.	22
4.6.3. Estudio con oxyresveratrol.	22
4.6.4. Estudios con pterostilbene.	23
4.6.5. Estudios con piceatannol.	24
CONCLUSIONES.	25
BIBLIOGRAFÍA.	26

RESUMEN.

El presente trabajo se centra en el estudio de los principales estilbenos que encontramos en la naturaleza, principalmente en la uva roja y en el vino tinto, aunque también lo encontramos en diferentes frutos rojos. Estos compuestos han suscitado creciente interés científico en los últimos años, potenciado por sus consabidas propiedades antioxidantes. Son capaces de eliminar o disminuir los radicales libres del organismo, ayudando a que no se produzca estrés oxidativo. Debido a estas propiedades tienen un papel importante en la cura de enfermedades como el cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes, afectaciones a nivel del sistema nervioso y en procesos inflamatorios.

Sin embargo, hay que destacar que los estilbenos, a pesar de tener este efecto antioxidante pueden ser también pro-oxidantes cuando se administran a altas concentraciones.

Por todo ello, el presente trabajo se centra en el estudio *in vitro* e *in vivo* del resveratrol, oxyresveratrol, pterostilbene, y piceatannol, ya que hasta ahora han sido los más investigados a nivel del estrés oxidativo.

Tras la revisión bibliográfica realizada se pone de manifiesto en estudios clínicos que la ingesta de estilbenos no produce toxicidad, y que a una concentración adecuada el consumo de estilbenos va a proporcionar efectos positivos sobre la salud y el bienestar del individuo. No obstante, sería necesario seguir investigando en modelos *in vivo* a nivel tanto agudo como crónico para garantizar la seguridad de los consumidores.

PALABRAS CLAVES

- Estilbenos
- Estrés oxidativo
- Antioxidantes
- Estudios *in vivo* e *in vitro*

ABSTRACT.

The present research work focuses on the study of the main stilbenes found in nature, mainly red grapes and red wine, although they can also be found in different red fruits. These components have incited increasing scientific interest in recent years, enhanced by their well-known antioxidant properties. These components can eliminate or reduce free radicals in the organism helping to prevent oxidative stress. Due to these properties, these components have an important role in the treatment of diseases such as cancer, cardiovascular diseases, diabetes, illness at the level of the nervous system and inflammatory processes.

However, it should be noted that stilbenes, despite of having this antioxidant effect, can also be pro-oxidants when administered at high concentrations.

Therefore, the present work is focussed on the *in vitro* and *in vivo* study of resveratrol, oxyresveratrol, pterostilbene, and piceatannol because they are the most investigated until now at the level of oxidative stress.

After the review carried out, it has been demonstrated in clinical studies that the intake of stilbenes doesn't produce toxicity, and the suitable concentration will provide positive effects on the health of the individual. However, it is necessary continue investigating *in vivo* models at acute and chronic level to ensure the safety of consumers.

KEYWORDS

- Stilbenes
- Oxidative stress
- Antioxidants
- In vitro e in vivo studies

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.

A β : β -péptidos amieloides

CA-4: combretastatina A-4

CAT: catalasa

COX-2: ciclooxigenasa-2

CYP450: citocromo P-450

DHS: 4'-Chloro-3,5-dihydroxystilbene

eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial

ERO: especies reactivas de oxígeno

GCLC: glutamato-cisteína ligasa

GPx: glutatión peroxidasa

GR: glutatión reductasa

GSH: glutatión

GSSG: glutatión disulfuro

GST: glutatión S-transferasa

HO-1: hemoxigenasa-1

HP β CD: hidroxipropil- β ciclodextrina

H₂O₂: agua oxigenada

iNO: óxido nítrico inducible

LP: peroxidación lipídica

LPS: lipopolisacáridos

MDA: malondialdehído

MnSOD: superóxido dismutasa de manganeso

NF-K β : factor nuclear de transcripción kappa B

Nrf2: factor 2 eritroide

OXY: oxyresveratrol

PIC: piceatannol

PTS: pterostilbeno

RSV: resveratrol

SCI: lesiones en la médula espinal

SCN: sistema nervioso central

SOD: superóxido dismutasa

TNF α : factor de necrosis tumoral- α

VEB: virus de Epstein-Barr

XO: xantina oxidasa

1. INTRODUCCIÓN.

1.1 Estilbenos.

Las plantas sintetizan una serie de metabolitos que se clasifican dependiendo de su función en primarios y secundarios. Los primarios son esenciales para las plantas y los secundarios son aquellos que se producen en relación de la planta con el entorno, para protegerse frente a situaciones estresantes, exceso de radiación ultravioleta, exposición al calor, o frente al ataque de hongos o bacterias (Ortega et al., 2015).

Los estilbenos son metabolitos secundarios que pertenecen al grupo de polifenoles, son fitoalexinas que se obtienen a partir de la ruta mixta del ácido shikímico y del acetato, y que se caracterizan por la presencia de un núcleo 1,2-difeniletileno (Figura 1).

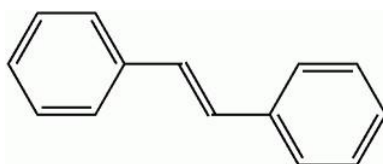


Figura 1. Estructura de la molécula del estilbeno (Lima et al., 2013).

Los estilbenos pueden encontrarse tanto en la conformación E, como en la conformación Z y cada una provoca diferentes actividades farmacológicas. Estudios revelaron que la conformación E o trans tiene una mayor potencia en su actividad y además es termodinámicamente más estable con respecto a la conformación Z o forma cis (Khan et al., 2017). Existen más de 400 estilbenos naturales, pero estos sólo lo encontramos en un grupo heterogéneo de plantas ya que la enzima que los produce, la estilbeno sintetasa, no se expresa en todo momento (Ortega et al., 2015).

Estos se pueden dividir en dos categorías, los estilbenos monoméricos y oligoméricos. Los estilbenos oligoméricos son aquellos que se obtienen por el acoplamiento entre estilbenos monoméricos tanto como homogéneos como heterogéneos cuyas estructuras son complejas. Los monoméricos son aquellos basados en el resveratrol, cuya estructura mostramos a continuación junto con otros estilbenos monoméricos, el oxyresveratrol, pterostilbeno, piceatannol, isorhapotigenina y cis-estilbeno, combretastatina A-4 (Figura 2) (Shen et al., 2009).

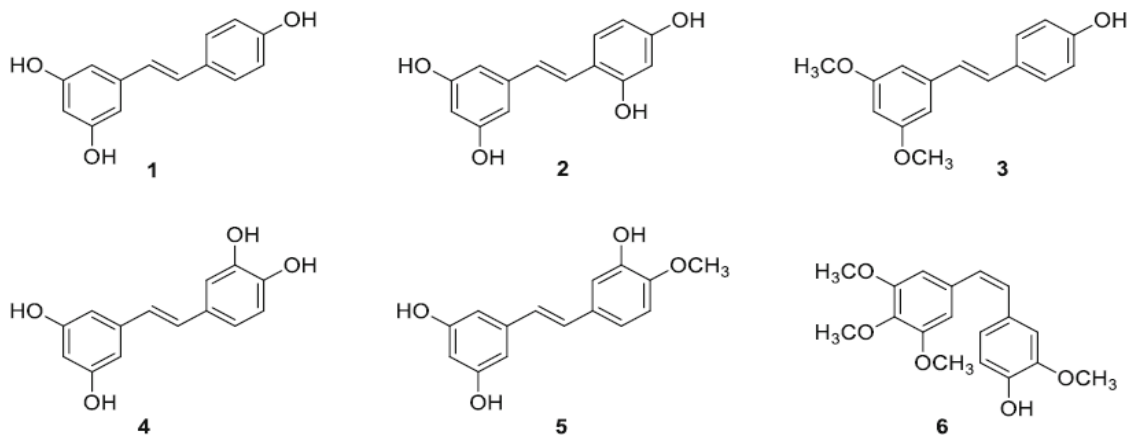


Figura 2. Estructura química de estilbenos mayoritarios, resveratrol (1), oxyresveratrol (2), pterostilbene (3), piceatannol (4), isorhapotigenina (5), combretastatina A-4 (6) (Khan et al., 2017).

Estos compuestos podemos encontrarlos principalmente en las hojas y en la piel de las uvas, también en el vino, así como en los cacahuetes, los arándanos, las frambuesas y las moras, entre otros (Courtois et al., 2017; Gonçalves et al., 2017).

El contenido en los vinos tintos es aproximadamente 10 veces mayor que en los vinos blancos. Valores de contenido de resveratrol son, respectivamente, 0,28 y 0,62 mg/100 ml en el vino tinto , 0,12 y 0,20 mg/100 ml de vino rosado , y 0,04 mg y 0,25 mg/100 ml en el vino blanco (Neveu et al., 2010).

Se le conoce como "paradoja francesa" a un fenómeno que se asociaba a que los franceses tenían una dieta rica en ácidos grasos saturados pero con una baja prevalencia en enfermedades cardiovasculares, esto era debido a un consumo moderado de vino. Durante los últimos años se han atribuido los efectos beneficiosos del vino a las acciones del resveratrol (Frombaum et al., 2012).

Recientemente se ha comprobado que la actividad antioxidante de estos compuestos está relacionada por la capacidad de transferencia de los hidrógenos y la transisomería del doble enlace (He and Yan, 2013).

1.2 Usos de los estilbenos.

Se ha demostrado que la ingesta de los estilbenos está asociada al mantenimiento de la salud y la prevención de enfermedades gracias a que actúan en una amplia gama de dianas moleculares. Entre ellas podemos destacar las ciclooxigenasas / lipooxigenasas, diversas quinasas, sirtuinas, factores de transcripción, citoquinas, ADN polimerasa, adenilil ciclasa, ribonucleótido reductasa, aromataasa y otras (Kuršvietienė et al., 2016).

Ortega et al. (2015) demuestran que los polifenoles naturales han recibido mayor atención debido a sus potentes propiedades antioxidantes y sus efectos marcados en la prevención de diversas enfermedades asociadas con el estrés oxidativo, como el cáncer. Se incluye al resveratrol dentro de estos posibles polifenoles con actividad anticancerígena ya que es capaz de reducir la incidencia de tumores al interferir en las etapas de iniciación y progresión del cáncer. Los efectos quimiopreventivos de los polifenoles naturales se deben principalmente a su actividad antioxidante, y los estudios mecánicos sugieren que, además, tienen múltiples objetivos intracelulares (Figura 3).

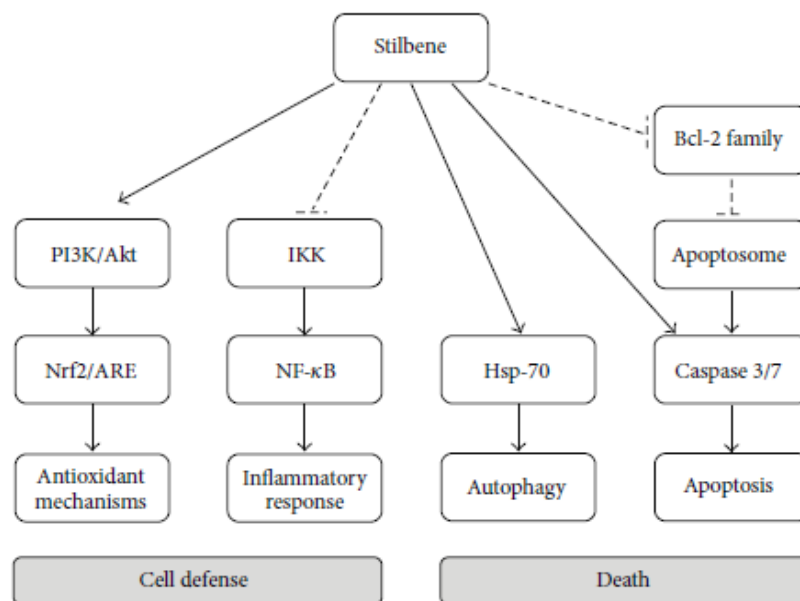


Figura 3. Mecanismos anticarcinogénicos inducidos por los estilbenos mayoritarios (Ortega et al., 2015).

Entre los estilbenos mayoritarios podemos destacar al resveratrol gracias a su potente actividad antiinflamatoria, antienvjecimiento, cardioprotectoras y antioxidante (Gonçalves et al., 2017).

Los procesos inflamatorios dan lugar a la activación del estrés oxidativo provocando mutaciones en el ADN de las células afectando a sus funciones normales, en consecuencia, provocando enfermedades inflamatorias y cáncer (Tsai et al., 2017). Cui et al. (2010) demostró que el resveratrol suprimió significativamente los marcadores de inflamación como la sintasa de óxido nítrico inducible (iNOS), ciclooxigenasa-2 (COX-2) y factor de necrosis tumoral- α (TNF α), de ahí su actividad antiinflamatoria.

En el transcurso del envejecimiento se produce un aumento del estrés oxidativo en las células como una inducción de las cascadas inflamatorias, dando lugar a una amplia gama de enfermedades crónicas, metabólicas y neurodegenerativas. Los sistemas de defensas antioxidantes se deterioran durante el envejecimiento pero se ha visto que existen efectos beneficiosos gracias a una dieta rica en antioxidantes como los estilbenos (Reinisalo et al., 2015).

También se ha demostrado que el resveratrol actúa con un efecto neuroprotector frente a la enfermedad del Alzheimer ya que tienen la capacidad para inhibir la agregación de β -péptidos amiloides (A β) puesto que la enfermedad cursa con una acumulación de ellos (Kuršvietienė et al., 2016).

Por otro lado, hoy en día la obesidad es uno de los principales problemas de salud mundial debido a una ingesta de alimentos de elevada energía y una inadecuada actividad física. El resveratrol es capaz de reducir la síntesis de lípidos en los adipocitos, modular la lipólisis y actuar en la reducción de la inflamación y el estrés oxidativo en el tejido objetivo. Gracias a estos mecanismos el resveratrol puede producir un efecto beneficioso frente a la obesidad (Chang et al., 2016).

También se ha encontrado que el resveratrol ejerce efectos antitumorales significativos ya que inhibe el crecimiento, induce a la apoptosis y suprimen el potencial metastásico (Jung et al., 2013). Además, se ha visto que tiene efectos quimioterapéuticos, puesto que en unos estudios in vitro el resveratrol inhibió el crecimiento de varias líneas de células tumorales, incluidas las células de leucemias promielocítica humana, las células de cáncer de mama humano, las células de cáncer de colon humano y las células de carcinoma de pulmón humano (Wu et al., 2010).

Además del resveratrol, entre los estilbenos podemos destacar la acción del Pterostilbene (PTS), es un análogo dimetilado del resveratrol, que ha sido destacado entre otros por sus efectos beneficiosos como (Acharya and Ghaskadbi, 2013; Estrela et al., 2013):

- Antitumoral, ya que estimula la señalización de la apoptosis.
- Antiinflamatorio, al igual que el resveratrol, inhibe la actividad de la COX2 e iNOS.
- Antidiabético e insulino-trópico, debido a que ejerce un efecto negativo en la gluconeogénesis.
- Antifúngico, más fuerte que su precursor (Estrela et al., 2013).
- Antioxidante, ya que activa al factor nuclear relacionado con el factor 2 eritroide 2 (Nrf2) que es un regulador clave de la respuesta antioxidante (dos Santos Lacerda et al., 2017).

Un análogo monohidroxilado del resveratrol muestra bioactividades superiores a éste como inhibidor de la COX2, conocido como piceatannol (3,30,4,50-tetrahidroxi estilbeno), el cual brinda diversas opciones terapéuticas entre las que podemos destacar contra el cáncer de pulmón (Zheng et al., 2018), además según Nock et al. (2008) bloquea la LMP2A que es una proteína viral que está implicada en la leucemia, en el linfoma de no Hodgkin y en otras enfermedades asociadas al Virus de Epstein-Barr (VEB), así como en las células del melanoma humano.

La Isorhaptigenina (3,4', 5-trihidroxi-3'-metoxi-estilbeno) también es un compuesto natural de estilbeno, este compuesto se puede obtener de la hierba china *Belamcanda chinensis* o bien del ruibarbo. Su estudio tiene gran interés debido a que tiene una potente actividad antioxidante superior a la demostrada por la vitamina E, ya que es capaz de eliminar los radicales libres de oxígeno y también se ha visto que se puede prevenir la oxidación de las LDL en humanos y otros sistemas prooxidantes (Lu et al., 2017).

Otro estilbeno que encontramos entre los mayoritarios es la combretastatina A-4 (CA-4), un agente de interrupción vascular y un agente de direccionamiento vascular presente en la corteza de *Combretum caffrum*, que actúa como antimetabólico y que muestra propiedades antineoplásicas, antioxidantes y antiestrogénicas (Khan et al., 2017).

La mayoría de las enfermedades cardiacas, hemiplejias y cánceres son producidas por estrés oxidativo, y por tanto la prevención de este es de gran interés terapéutico. Los compuestos naturales y sus derivados se han utilizado en este tipo de enfermedades durante mucho tiempo. Estas moléculas bioactivas tienen gran interés debido a su potente actividad antioxidante (Robbins, 2003).

2. OBJETIVOS.

El presente trabajo de carácter bibliográfico tiene como objetivo una evaluación sobre los principales estilbenos que encontramos en la naturaleza estudiando sus efectos en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*, a partir de los estudios y datos existentes hasta el momento, con la finalidad de centrarnos en la importancia de ellos debido a su capacidad tanto antioxidante como pro-oxidante.

3. METODOLOGÍA.

La metodología usada para elaborar el presente Trabajo de Fin de Grado ha consistido en la búsqueda bibliográfica y en la revisión de trabajos, tanto de revisión como experimentales, haciendo uso de diversas fuentes de información:

- Bases de datos. Entre ellas Pubmed, Medline, Scopus, ScienceDirect, Web of Science. Estas fuentes de acceso libre, han aportado información fiable, interesante y útil para desarrollar esta revisión bibliográfica, ya que ha permitido el acceso a multitud de artículos. Además se han podido consultar también referencias bibliográficas de dichos artículos, obteniendo así mayor información.
- Herramientas de Journals Citation Reports de Web of Science para obtener información acerca de las revistas usadas en el mismo.
- Libros: Se ha utilizado el portal FAMA perteneciente a la Universidad de Sevilla para acceder a estos, a través del dominio de la universidad para aprovechar el acceso libre y gratuito.

La búsqueda se ha realizado seleccionando artículos relevantes y actualizados sobre el tema de estudio. Se comenzó con una búsqueda general utilizando palabras claves tales como: estilbenos y estrés oxidativo cuya búsqueda en inglés fue "stilbenes" y "oxidative stress". Finalmente, se utilizó un método de criba con algunas palabras claves que nos proporcionaran los artículos que estábamos buscando, como antioxidant, pro-oxidant, resveratrol, carcinogenic, phytoalexins, phenols, grapes, wine, bioavailability, metabolism, *in vitro*, *in vivo*... Los artículos seleccionados son del año 2000 en adelante (a excepción de 2 artículos muy relevantes que se han incluido) con la finalidad de presentar una visión actualizada del tema.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1 El estrés oxidativo, sus efectos tóxicos y mecanismos de defensas del organismo.

El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre las especies reactivas de oxígeno (ERO) intracelulares, y la capacidad que tiene nuestro organismo para eliminarlos o neutralizarlos mediante los sistemas de defensas antioxidantes. Como consecuencia, estas especies reactivas de oxígeno en exceso causan daño oxidativo a componentes celulares como el ADN, las proteínas y las membranas lipídicas (Inglés et al., 2014).

Los radicales libres son especies reactivas de oxígeno (ERO) (Figura 3) con un electrón libre desapareado en su orbital más externo, estos eliminan su electrón al unirse con los componentes celulares y se estabilizan (Taleb et al., 2018).

Clasificación	Radical libre	Abreviatura
Especies reactivas del oxígeno	Oxígeno singulete	$^1\text{O}_2$
	Ión superóxido	$\text{O}_2^{\cdot-}$
	Radical hidroxilo	OH^{\cdot}
	Peróxido de hidrógeno	H_2O_2
	Radicales alcoxi y peroxi	RO^{\cdot} y ROO^{\cdot}
	Radical hidroperoxilo	ROOH^{\cdot}
Especies reactivas del nitrógeno	Óxido nítrico	NO^{\cdot}
	Dióxido nítrico	NO_2^{\cdot}
	Peroxinitrito	$\text{ONOO}^{\cdot-}$
Especies radicales del azufre	Radical tiilo	RS^{\cdot}
Especies reactivas del cloro	Ácido hipocloroso	HOCl

Figura 3. Clasificación y abreviatura de los radicales libres (Ayala et al., 2012).

Dependiendo de la concentración tanto las ERO como los radicales libres de oxígeno, los iones de oxígeno y los peróxidos pueden actuar produciendo una función fisiológica o bien dando lugar a una patología.

Las ERO son importantes reguladores de la homeostasis vascular actuando como moléculas de señalización, por lo que son necesarias en nuestro organismo a concentraciones moderadas. Sin embargo, una producción excesiva de estas ERO van a dar lugar a que los sistemas de defensas antioxidantes que en condiciones normales son funcionales, en este caso produzcan estrés oxidativo.

Tanto las mitocondrias como las células inmunitarias, se encargan de producir $\text{O}_2^{\cdot-}$ a través de la cadena de transporte de electrones I y III. El complejo I libera $\text{O}_2^{\cdot-}$ a la matriz de la mitocondria siendo el principal productor. Pero para que se produzca un equilibrio de estas ERO, lo que ocurre

es que la enzima superóxido dismutasa (SOD) que se encuentra en la matriz mitocondrial reduce el O_2^- en H_2O_2 y esta a su vez mediante las enzimas glutatión peroxidasa (GPx) o catalasa la reducen a agua. La glutatión peroxidasa (GPx) junto con la glutatión reductasa (GR) intervienen en el ciclo del glutatión (GSH y GSSG) (Figura 4) (Xia et al., 2017).

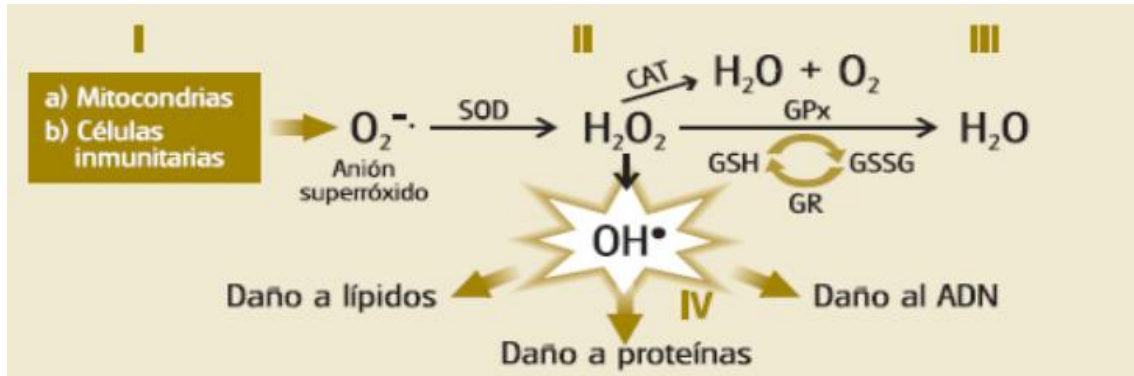


Figura 4. Ruta de formación de los radicales libres de oxígeno (Xia et al., 2017).

Además, las ERO son capaces de activar a enzimas que inducen al estrés oxidativo en la pared vascular, entre ellas encontramos: NADPH oxidasa, xantina oxidasa (XO), las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial y la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS).

Sin embargo, en el organismo existen 2 mecanismos de defensas frente al estrés oxidativo:

1. Un mecanismo antioxidante directo, donde estos antioxidantes realizan reacciones redox con una vida corta y cuando actúan sobre las especies reactivas de oxígeno son sacrificados. Una vez que han actuado sobre ellos deben regenerarse para volver a actuar sobre otras ROS.
2. Un mecanismo antioxidante indirecto, el cual puede desencadenar mecanismos de autodefensa de las células frente el estrés oxidativo mediante la activación de enzimas antioxidantes como la glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y catalasa (Harman, 1956).

Además existen enzimas de desintoxicación antioxidantes como la glutatión S-transferasa (GST), la glutamato-cisteína ligasa (GCLC) y la hemoxigenasa-1 (HO-1) (Choi et al., 2016).

4.2. Antioxidantes.

Según Ayala et al. (2012) un antioxidante puede ser definido como aquella molécula o átomo que bloquea o evita las especies reactivas y el daño oxidativo ya sea al interactuar con el oxidante formando un radical menos activo, o al interferir en la cadena de reacciones oxidativas que conducen al daño de los sustratos. Una definición más amplia incluye también aquellas moléculas encargadas de reparar el daño oxidativo provocado por las especies reactivas.

Por tanto, los antioxidantes pueden actuar (Frankel and Meyer, 2000):

1. Previniendo la formación de ERO, pudiendo modular las enzimas relacionadas con el estrés oxidativo.
2. Interceptando el ataque de ERO, oxidándose ellos.
3. Secuestrando los metabolitos reactivos y convirtiéndolos en moléculas menos reactivas.
4. Facilitando la reparación del daño causado por ERO.
5. Manteniendo un ambiente favorable para la actuación de otros antioxidantes.
6. Amplificando la resistencia de las dianas biológicas sensibles al ataque de ERO.

4.3. Efecto antioxidante y pro-oxidante de los estilbenos.

Los estilbenos se encuentran en una gran cantidad de familias de plantas donde los podemos incluir en las Vitaceae. El género *Vitis* incluye la especie *Vitis vinífera L.* que es de gran importancia mundial debido a que de ella se obtienen las uvas de mesas, las pasas y el vino (Davies and Böttcher, 2009). Hay que destacar que estos estilbenos son de gran interés debido a su potente efecto antioxidante, gracias a su capacidad para eliminar ERO (Biais et al., 2017).

Se ha considerado al resveratrol como el principal compuesto funcional en el vino tinto y hay que destacar que tanto el estado redox, como la concentración, como el tipo de células donde actúen hacen que el resveratrol y otros polifenoles puedan actuar como antioxidantes o como pro-oxidantes. Arús et al. (2017) demostró que el resveratrol tiene la capacidad de activar a la enzima hemoxygenasa 1 (HO-1), la cual se activa como mecanismo de defensa en las células expuestas a agentes oxidantes. La HO-1 es la enzima encargada de transformar la hemo pro-oxidante en antioxidantes biliverdina y bilirrubina, evitando el estrés oxidativo y la inflamación. Entre otros efectos, la HO-1 puede contrarrestar la activación del factor nuclear κB (NF κ B), el principal factor inflamatorio y regulador de la oxidación en el sistema nervioso central (SNC).

Sin embargo, se investigó que a dosis altas de unos 60 mM el resveratrol era capaz de inducir la apoptosis de las células actuando como pro-oxidante, por tanto se utiliza al resveratrol de esta manera como un agente quimiopreventivo actuando así frente a las células cancerígenas (Kuršvietienė et al., 2016).

4.4. Biodisponibilidad de los estilbenos.

Al menos una proporción de los compuestos de estilbeno pueden ser suficientemente biodisponibles para alcanzar las células diana del cerebro y por tanto ejercer acciones beneficiosas. Se ha reportado que la absorción oral del resveratrol en humanos es alta (aproximadamente un 75%) aunque hay que saber que los estilbenos, sin embargo, son compuestos fenólicos de poca biodisponibilidad después de la ingesta oral debido a que tienen un metabolismo extenso tanto en intestino como en hígado, aunque la biodisponibilidad oral parece ser menor de un 1% en un modelo de rata (Reinisalo et al., 2015).

Se ha visto que el resveratrol se excreta a través de heces y orina en un 75 %, debido a la formación de diversos metabolitos como resveratrol glucurónidos y resveratrol sulfatos (Wenzel and Somoza, 2005).

Andlauer et al. (2000) realizó un estudio en un modelo de perfusión de intestino delgado de ratas el cual aplicó una cantidad de resveratrol (837–1704 nmol) correspondiente a su ingesta nutricional habitual. Posteriormente se extrajo del intestino delgado el 46% del resveratrol administrado de forma luminosa, mientras que el 21% del resveratrol administrado apareció en el lado vascular y el 2% se localizó en el tejido intestinal. En el efluente luminal, la mayoría del resveratrol estaba libre (40%), mientras que el 11% estaba glucuronidado y el 3% fue sulfatado.

Esto provoca que las concentraciones de resveratrol administradas por vía oral no sean suficientemente altas a la hora de realizar su acción en ciertos sitios activos no llegando a producir efectos farmacológicos significativos, por lo que se proponen diferentes vías de administración como por ejemplo la administración intravenosa (Mao et al., 2016).

4.5. Estudios *in vitro* de los estilbenos.

La mayoría de los estudios *in vitro* publicados informan de que las concentraciones de resveratrol tienen que ser altas para ser alcanzado en el organismo después del consumo de vino tinto. Por lo tanto, es muy importante asegurarse de que las bajas concentraciones plasmáticas de resveratrol libre sean suficientes para ser activo como antioxidante. En este sentido, se ha demostrado que las concentraciones nutricionalmente relevantes de resveratrol pueden disminuir los niveles de agua oxigenada (H_2O_2) en las células MCF-7 mediante la inducción de la expresión de genes antioxidantes, como la catalasa (CAT) y la superóxido dismutasa de manganeso (MnSOD) (Gambini et al., 2015).

Al encontrar que el resveratrol tiene propiedades anticancerígenas se han realizado numerosos estudios *in vitro* y otros estudios también han demostrado que pueden actuar como quimiopreventivo del cáncer. A lo largo de los años, se han publicado numerosas revisiones que se centran en los efectos anticancerígenos del resveratrol y sus derivados (Yousef et al., 2017).

En la Tabla 1 podemos observar diferentes estudios *in vitro* donde se ha demostrado que en células de cáncer de pulmón humano el resveratrol inducía la apoptosis por activación de la ruta de las caspasas (Whyte et al., 2007), sin embargo en un estudio realizado por Luo et al. (2013) en esta misma línea celular obtuvo que el resveratrol producía envejecimiento relacionadas con la ruptura de la hebra de ADN y ayudaba a la formación de radicales libres. Jung et al. (2013) demostró que en las células de carcinoma de pulmón de Lewis el resveratrol produjo reducción de ERO a dosis dependiente al suprimir la captación de glucosa. Por otro lado, Cichon et al. (2016) hizo un estudio con resveratrol en las células de queratinocitos epidérmicos humanos donde se produjo un aumento de glutatión generado de manera endógena y reducción cuantitativa del entorno redox. Wu et al. (2010) realizó otro estudio con un derivado del resveratrol (4'-Cloro-3,5-dihydroxystilbene) que dio lugar a la inducción de ERO y muerte celular en células de cáncer de pulmón. Choi et al. (2016) demostró que el oxyresveratrol protege a las células frente al estrés oxidativo mediante activación del factor nuclear relacionado con el factor 2 eritroide (Nrf2) en la línea celular derivada de hepatocitos humano, junto con el pterostilbeno que se observó que también inhibe ERO por activación de Nrf2, pero cuando aumentaron la dosis de pterostilbeno dio lugar a que inhibía la viabilidad celular (Xue et al., 2017). Por último, Kil et al. (2017) hizo un estudio con piceatannol en células endoteliales de vena umbilical humana, el cual indujo la expresión de OH-1 relacionado con Nrf2 convirtiéndose en un potente antioxidante. Tanto de la isorhapotigenina como de la combretastatina A-4, a pesar de ser estilbenos mayoritarios, se necesitan más estudios relacionados con el estrés oxidativo y el efecto que puedan ejercer a este nivel.

Compuesto	Tipo de célula	Dosis/Duración	Efecto sobre el estrés oxidativo	Referencia
Resveratrol	Células de cáncer de pulmón humano A549	25, 50, 100 μ M RSV durante 48, 72, 96 horas	Inducción de la apoptosis por la activación de las caspasas a dosis dependiente	(Whyte et al., 2007)
Resveratrol	Células de carcinoma de pulmón de Lewis	50 μ M RSV durante 24 horas	Reducción de ERO a dosis dependiente al suprimir la captación de glucosa	(Jung et al., 2013)
Resveratrol	Células de cáncer de pulmón en célula A549 y H460	10, 20, 50 μ M RSV de 10 a 12 días	Envejecimiento en las células relacionadas con la rotura de la doble hebra de ADN y la formación de ERO	(Luo et al., 2013)
Resveratrol	Células de queratinocitos epidérmicos humanos	50 mM RSV durante 45 min	Aumento de glutatión generado de manera endógena y reducción cuantitativa del entorno redox	(Cichon et al., 2016)
4'-Chloro-3,5-dihydroxystilbene	Células de cáncer de pulmón humano A549	12.5, 25, 37.5, 50, 62.5, 75, 87.5, 100 μ M DHS durante 48 horas	Inducción de ERO y muerte celular a dosis dependiente	(Wu et al., 2010)
Oxyresveratrol	Línea celular derivada de hepatocitos humanos	1-30 μ M OXY durante 1 hora	Protección de las células frente al estrés oxidativo mediante activación del factor nuclear relacionado con el factor 2 eritroide (Nrf2)	(Choi et al., 2016)
Pterostilbene	Células de condrocitos de ratas	4–20 μ M PTE durante 24 h	Inhibe ERO por activación de Nrf2, sin embargo, cuando el tiempo de tratamiento se extendió a 72 h, se encontró que la PTE inhibe la viabilidad celular en una dosis 30	(Xue et al., 2017)
Piceatannol	Células endoteliales de vena umbilical humana	10 μ M Pic durante 6 horas	Inducción de la expresión de OH-1 relacionado con Nrf2	(Kil et al., 2017)

Tabla 1. Estudios *in vitro* de los distintos estilbenos.

4.6. Estudios *in vivo* de los estilbenos.

4.6.1. Estudio agudo con resveratrol.

Las mujeres con endometriosis producen una sobrecarga de hierro en sus cavidades peritoneales. Este aumento de hierro en el interior del peritoneo puede producir una acumulación de fluido peritoneal y como resultado produce una descomposición de la hemoglobina, esto a su vez da lugar a la activación del estrés oxidativo y de productos proinflamatorios hemo que conlleva al reclutamiento y activación de macrófagos y linfocitos peritoneales. Por otro lado también se sabe que los macrófagos junto con este aumento de la actividad inflamatoria son inductores del estrés oxidativo en mujeres con endometriosis (Kolahdouz Mohammadi and Arablou, 2017).

Además, se encontró que los niveles del factor nuclear de transcripción kappa B (NF-kB) estaban aumentados también durante el proceso de la endometriosis y que esto se debía a niveles elevados de ERO y hierro, y que también se podía asociar a la liberación de macrófagos. NF-kB induce la expresión de múltiples genes que codifican factores de crecimiento, citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y enzimas inducibles como la ciclooxigenasa (COX) y la óxido nítrico sintasa (NOS)(Kolahdouz Mohammadi and Arablou, 2017).

Se ha demostrado que las mujeres con endometriosis tienen niveles bajos de antioxidantes en su fluido peritoneal con respecto a las mujeres sanas y que el estrés oxidativo juega un papel importante en esto, por ello se ha visto que esta enfermedad se puede prevenir o tratar si se atenúan los niveles de ERO, y que se puede lograr a través de un tratamiento con resveratrol (Kolahdouz Mohammadi and Arablou, 2017).

Recientemente, Simsek Yavuz et al., (2014) realizó un estudio experimental para comprobar la eficacia del resveratrol en el tratamiento del modelo de endometriosis de ratas. Para ello las ratas fueron divididas en tres grupos: un grupo control, otro grupo tratado con 1 mg / kg / día de resveratrol y otro con 10 mg / kg / día. El tratamiento con resveratrol en este estudio, resultó que había un aumento significativo y dependiente de la dosis en las actividades de la superóxido dismutasa (SOD) y la glutatión peroxidasa (GSH-Px) en el suero y en el tejido de las ratas. Mientras que, los niveles de malondialdehído (MDA) en el suero y en los tejidos fueron significativamente más altos en las ratas de control. El papel potencial del resveratrol en este estudio puede ser, por tanto, una mayor capacidad antioxidante y una menor peroxidación lipídica (Kolahdouz Mohammadi and Arablou, 2017).

4.6.2 Estudio crónico con resveratrol.

En estudios *in vivo* con ratas realizados por Dudley et al. (2009) se ha demostrado que la apoptosis de los cardiomiocitos y el tamaño del infarto de miocardio estaban afectados de diferente manera según dosis altas o bajas de resveratrol. Estas ratas se alimentaron durante 14 días con resveratrol y se vio que las propiedades cardioprotectoras se dieron a bajas concentraciones 2.5 o 5 mg/ kg donde actúa como antioxidante, mejorando la recuperación ventricular postisquémica, reduciendo el tamaño del infarto de miocardio y la apoptosis de los cardiomiocitos. A altas dosis de 25 o 50 mg / kg de resveratrol se observó que actuaba como pro-oxidante y deprimieron la función cardíaca y aumentaron el tamaño del infarto de miocardio y el número de células apoptóticas. Por tanto, los resultados concluyen que a dosis más bajas el resveratrol regula las proteínas anti apoptóticas y los factores de supervivencia redox, mientras que a dosis más altas se potencian las proteínas redox y regula las proteínas pro apoptóticas.

Se ha visto que el resveratrol no tiene efectos tóxicos, ya que existen ensayos clínicos que demuestran que es bien tolerado y farmacológicamente seguro a dosis de hasta 5 g/día, pero su estudio de ingesta a largo plazo son escasos (Dudley et al., 2009).

Cichon et al. (2016) descubrieron que el tratamiento con resveratrol en dosis baja (8 mg / día) durante un año redujo significativamente varios factores de riesgo cardíaco. Curiosamente, esto equivale a 1–3 L de vino, dependiendo de la alta absorción del vino para un compuesto con escasa solubilidad acuosa.

4.6.3. Estudio con oxyresveratrol.

Du et al. (2018) tuvo como objetivo evaluar los efectos del oxyresveratrol para anular el estrés oxidativo y la inflamación en un modelo de ratas con lesiones en la médula espinal (SCI). Las ratas se dividieron en 4 grupos: un grupo control, un grupo con lesiones en la médula espinal, otro grupo tratado con 10 mg / kg de oxyresveratrol y otro tratado con 20 mg / kg de oxyresveratrol una vez al día durante 4 semanas de manera intraperitoneal. Posteriormente se midieron los niveles de malondialdehído (MDA), de superóxido dismutasa (SOD), de glutathion (GSH) y de glutathion peroxidasa (GSH-PX) en todos los grupos (Figura 5):

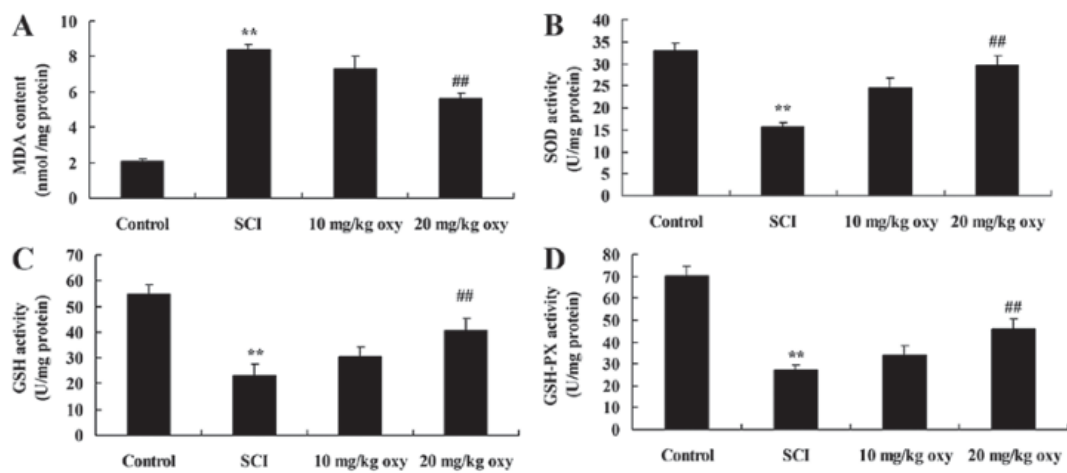


Figura 5. Oxyresveratrol reduce el estrés oxidativo en un modelo de rata de SCI. Los niveles de (A) MDA, (B) SOD, (C) GSH y (D) GSH-PX en un modelo de SCI en ratas (Du et al., 2018).

Se observó un aumento en la MDA en las ratas con SCI y niveles disminuidos en SOD, GSH Y GSH-PX. Sin embargo, cuando fueron tratados con oxyresveratrol se pudo observar que aumentaron los niveles de esas enzimas antioxidantes y se vió disminuida los niveles de MDA. Se puede concluir que el oxyresveratrol reduce el estrés oxidativo en ratas con lesiones en la médula espinal y que se puede presentar hoy en día como un nuevo agente terapéutico para el tratamiento de estas lesiones.

4.6.4. Estudios con pterostilbeno.

Se realizó un estudio con ratas diabéticas alimentadas con fructosa y pterostilbeno. Se realizaron varios grupos en las que se dividían en grupo control, ratas diabéticas alimentadas con 20 mg / kg / día de pterostilbeno y otras con 40 mg / kg / día administrado por vía oral durante ocho semanas. Después de determinar diferentes parámetros para evaluar la eficacia del pterostilbeno en estas ratas, se observó que aquellas que estaban alimentadas con pterostilbeno tenían disminuidas los niveles de peroxidación lipídica hepática y además se vio

que se reducía el daño oxidativo pancreático gracias a que este compuesto estimula la expresión del gen antioxidante dependiente de Nrf2 (Kosuru and Singh, 2017).

Dos Santos Lacerda et al. (2017) realizó otro estudio con ratas con hipertensión pulmonar, estas recibieron dosis diarias del complejo del PTS con hidroxipropil- β ciclodextrina (HP β CD) a diferentes dosis: 25, 50 o 100 mg kg⁻¹ por administración oral durante 14 días. Posteriormente, se observó que se redujo la concentración de anión superóxido dependiente de oxidasa NADPH y el estrés oxidativo en el ventrículo derecho de una manera dosis dependiente, lo que resultó prevenir la remodelación maladaptativa y la protección de la función sistólica. Estos mecanismos cardioprotectores pueden estar relacionados, en parte, con el potencial antioxidante del PTS, favorecido por el aumento de la biodisponibilidad oral promovida por la presencia de HP β CD en el complejo. Estos efectos cardioprotectores del pterostilbeno pueden representar una terapia adyuvante en los cambios patológicos del pulmón.

4.5.5. Estudios con piceatannol.

Otro metabolito del resveratrol que se ha estado estudiando mucho es el piceatannol. *In vivo*, éste metabolito es formado por el citocromo P-450 (CYP450) 5 minutos después de administrarse el resveratrol (75 mg/ kg) y posteriormente se encontró el piceatannol en plasta, piel e hígado de ratones. Además, 5 semanas después de administrarse el resveratrol en ratones se encontró el piceatannol como producto del metabolismo de fase I en el intestino delgado (Kershaw and Kim, 2017).

Otro estudio realizado con ratones endotoxémicos inducidos por lipopolisacáridos (LPS) se les administró piceatannol por vía intraperitoneal a la dosis de 4 mg / kg / día durante 7 días. Se investigaron los niveles de superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y peroxidación lipídica (LP), y se pudo observar que el piceatannol restauró la actividad de SOD y redujo la peroxidación lipídica y la genotoxicidad (Kiliç, 2019).

CONCLUSIONES.

Tras la revisión bibliográfica realizada con este trabajo, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- Los estilbenos se caracterizan por sus propiedades antioxidantes, gracias a su capacidad de regular la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno en las células y de este modo reducir el estrés oxidativo producido en ellas.
- En función de la dosis se debe tener en cuenta que pueden actuar como pro-oxidantes produciendo un aumento en estas especies reactivas de oxígeno y conduciendo a las células a la apoptosis.
- Los estudios revisados se centran principalmente en el resveratrol, con numerosos efectos terapéuticos demostrados y ampliamente estudiado. Existe escasez de información sobre algunos de los estilbenos mayoritarios a nivel de su función con respecto el estrés oxidativo.
- Las dosis de estilbenos que normalmente se presentan en la dieta han demostrado no tener efectos tóxicos sobre la salud de los individuos tras un consumo moderado y regular. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que se necesitan más estudios *in vivo* a nivel agudo y crónico para garantizar su seguridad.

BIBLIOGRAFÍA.

- ✚ Acharya JD, Ghaskadbi SS. Protective effect of Pterostilbene against free radical mediated oxidative damage. *BMC Complement Altern Med* 2013;13. doi:10.1186/1472-6882-13-238.
- ✚ Andlauer, W., Kolb, J., Siebert, K., F_rst, P., Assessment of resveratrol bioavailability in the perfused small intestine of the rat. *Drugs. Exptl. Clin. Res.* 2000, XXVI, 47–55.
- ✚ Arús BA, Souza DG, Bellaver B, Souza DO, Gonçalves CA, Quincozes-Santos A, et al. Resveratrol modulates GSH system in C6 astroglial cells through heme oxygenase 1 pathway. *Mol Cell Biochem* 2017;428:67–77. doi:10.1007/s11010-016-2917-5.
- ✚ Ayala F, Sainz de Baranda P, De Ste Croix M SF. *Medicina del Deporte. Rev Andal Med Deport* 2012;5:57–66.
- ✚ Biais B, Krisa S, Cluzet S, Da Costa G, Waffo-Teguo P, Mérillon JM, et al. Antioxidant and Cytoprotective Activities of Grapevine Stilbenes. *J Agric Food Chem* 2017;65:4952–60. doi:10.1021/acs.jafc.7b01254.
- ✚ Choi HY, Lee JH, Jegal KH, Cho IJ, Kim YW, Kim SC. Oxyresveratrol abrogates oxidative stress by activating ERK-Nrf2 pathway in the liver. *Chem Biol Interact* 2016;245:110–21. doi:10.1016/j.cbi.2015.06.024.
- ✚ Cichon S, Wainwright LJ, Rousseau M, Geikowski A, Plauth A, Fuhr L, et al. Hormetic shifting of redox environment by pro-oxidative resveratrol protects cells against stress. *Free Radic Biol Med* 2016;99:608–22. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2016.08.006.
- ✚ Chang CC, Lin KY, Peng KY, Day YJ, Hung LM. Resveratrol exerts anti-obesity effects in high-fat diet obese mice and displays differential dosage effects on cytotoxicity, differentiation and lipolysis in 3Y3-L1 cells. *Endocr. J.* 2016; 63(2): 169-178.
- ✚ Courtois A, Jourdes M, Dupin A, Lapèze C, Renouf E, Biais B, et al. In vitro glucuronidation and sulfation of ϵ -viniferin, a resveratrol dimer, in humans and rats. *Molecules* 2017;22:1–12. doi:10.3390/molecules22050733
- ✚ Cui X, Jin Y, Hofseth AB, Pena E, Habiger J, Chumanevich A, et al. Resveratrol suppresses colitis and colon cancer associated with colitis. *Cancer Prev Res* 2010;3:549–59. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-09-0117.
- ✚ Davies C, Böttcher C. Hormonal control of grape berry ripening.p. 229-261. in: K.A. Roubelakis-Angelakis (ed.) *Molecular Biology and Biotechnology of the Grapevine*. 2nd ed. Kluwer Acad. Publ., Dordrecht, The Netherlands. 2009.
- ✚ Dos Santos Lacerda D, Türck P, Gazzi de Lima-Seolin B, Colombo R, Duarte Ortiz V, Poletto Bonetto JH, et al. Pterostilbene reduces oxidative stress, prevents hypertrophy and preserves systolic function of right ventricle in cor pulmonale model. *Br J Pharmacol* 2017;174:3302–14. doi:10.1111/bph.13948.
- ✚ Du H, Ma L, Chen G, Li S. The effects of oxyresveratrol abrogates inflammation and oxidative stress in rat model of spinal cord injury. *Mol Med Rep* 2018;17:4067–73. doi:10.3892/mmr.2017.8294.
- ✚ Dudley J, Das S, Mukherjee S, Das DK. 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;20:443–52.
doi:10.1016/j.jnutbio.2008.05.003.

- ✚ Estrela JM, Ortega A, Mena S, Rodriguez ML, Asensi M. Pterostilbene: Biomedical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013;50:65–78. doi:10.3109/10408363.2013.805182.
- ✚ Estruch R. Wine and cardiovascular disease. *Food Res Int* 2000;33:219–26. doi:10.1016/S0963-9969(00)00037-5.
- ✚ Frankel EN, Meyer AS. The problems of using one-dimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants. *J Sci Food Agric* 2000;80:1925–41. doi:10.1002/1097-0010(200010)80:13<1925::AID-JSFA714>3.0.CO;2-4.
- ✚ Frombaum M, Le Clanche S, Bonnefont-Rousselot D, Borderie D. Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and NO bioavailability: Potential benefits to cardiovascular diseases. *Biochimie* 2012;94:269–76. doi:10.1016/j.biochi.2011.11.001.
- ✚ Gambini J, Inglés M, Olaso G, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, et al. Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015:1–13. doi:10.1155/2015/837042.
- ✚ Gonçalves C-A, Arús BA, Souza DO, Bobermin LD, Souza DG, Bellaver B, et al. Resveratrol modulates GSH system in C6 astroglial cells through heme oxygenase 1 pathway. *Mol Cell Biochem* 2017;428:67–77. doi:10.1007/s11010-016-2917-5.
- ✚ Harman D. Aging: a theory on free radical radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298–300.
- ✚ He S, Yan X. From Resveratrol to Its Derivatives: New Sources of Natural Antioxidant. *Curr Med Chem* 2013;20:1005–17. doi:10.2174/092986713805288941.
- ✚ Inglés M, Gambini J, Miguel MG, Bonet-Costa V, Abdelaziz KM, El Alami M, et al. PTEN Mediates the Antioxidant Effect of Resveratrol at Nutritionally Relevant Concentrations. *Biomed Res Int* 2014;2014:1–6. doi:10.1155/2014/580852.
- ✚ Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997; 275: 218–20.
- ✚ Jung K-H, Lee JH, Thien Quach CH, Paik J-Y, Oh H, Park JW, et al. Resveratrol Suppresses Cancer Cell Glucose Uptake by Targeting Reactive Oxygen Species-Mediated Hypoxia-Inducible Factor-1 Activation. *J Nucl Med* 2013;54:2161–7. doi:10.2967/jnumed.112.115436.
- ✚ Kershaw J, Kim K-H. The Therapeutic Potential of Piceatannol, a Natural Stilbene, in Metabolic Diseases: A Review. *J Med Food* 2017;20:427–38. doi:10.1089/jmf.2017.3916.
- ✚ Khan ZA, Iqbal A, Shahzad SA. Synthetic approaches toward stilbenes and their related structures. *Mol Divers* 2017;21:483–509. doi:10.1007/s11030-017-9736-9.
- ✚ Kil JS, Jeong SO, Chung HT, Pae HO. Piceatannol attenuates homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and endothelial cell damage via heme oxygenase-1 expression. *Amino Acids* 2017;49:735–45. doi:10.1007/s00726-016-2375-0.

- ✚ Kiliç V. Piceatannol Mediated Modulation of Oxidative Stress and Regeneration in the Liver of Endotoxemic Mice. *J Med Food* 2019;00:1–8. doi:10.1089/jmf.2018.0201.
- ✚ Kolahdouz Mohammadi R, Arablou T. Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms (Review). *Biomed Pharmacother* 2017;91:220–8. doi:10.1016/j.biopha.2017.04.078.
- ✚ Kosuru R, Singh S. Pterostilbene ameliorates insulin sensitivity, glycemic control and oxidative stress in fructose-fed diabetic rats. *Life Sci* 2017;182:112–21. doi:10.1016/j.lfs.2017.06.015.
- ✚ Kuršvietienė L, Stanevičienė I, Mongirdienė A, Bernatoniienė J. Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. *Med* 2016;52:148–55. doi:10.1016/j.medic.2016.03.003.
- ✚ Lima LL, Lima RM, Silva AF da, Carmo AMR do, Silva AD da, Raposo NRB. Azastilbene Analogs as Tyrosinase Inhibitors: New Molecules with Depigmenting Potential. *Sci World J* 2013;2013:1–7. doi:10.1155/2013/274643.
- ✚ Lu Y, Wang AH, Shi P, Zhang H. A theoretical study on the antioxidant activity of piceatannol and isorhapontigenin scavenging nitric oxide and nitrogen dioxide radicals. *PLoS One* 2017;12:1–16. doi:10.1371/journal.pone.0169773.
- ✚ Luo H, Yang A, Schulte BA, Wargovich MJ, Wang GY. Resveratrol Induces Premature Senescence in Lung Cancer Cells via ROS-Mediated DNA Damage. *PLoS One* 2013;8. doi:10.1371/journal.pone.0060065.
- ✚ Mao P, Lei Y, Zhang T, Ma C, Jin B, Li T. Pharmacokinetics, bioavailability, metabolism and excretion of δ -viniferin in rats. *Acta Pharm Sin B* 2016;6:243–52. doi:10.1016/j.apsb.2016.03.008.
- ✚ Neveu V, Perez-Jiménez J, Vos F, Crespy V, du Chaffaut L, Mennen L, et al. Phenol-Explorer: an online comprehensive database on polyphenol contents in foods. *Database (Oxford)* 2010;2010:1–9. doi:10.1093/database/bap024.
- ✚ Nock C, Ball M, White I. Mass spectrometric compatibility of Deep Purple and SYPRO Ruby total protein stains for high-throughput proteomics using large-format two-dimensional gel. ... *Mass Spectrom* 2008;881–6. doi:10.1002/rcm.
- ✚ Ortega AL, Mena S, Rodríguez ML, Asensi MA, Sirerol JA, Estrela JM. Role of Natural Stilbenes in the Prevention of Cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2016:1–15. doi:10.1155/2016/3128951.
- ✚ Reinisalo M, Kårlund A, Koskela A, Kaarniranta K, Karjalainen RO. Polyphenol stilbenes: Molecular mechanisms of defence against oxidative stress and aging-related diseases. *Oxid Med Cell Longev* 2015;2015. doi:10.1155/2015/340520.
- ✚ Robbins RJ. Phenolic acids in foods: An overview of analytical methodology. *J Agric Food Chem* 2003;51:2866–87. doi:10.1021/jf026182t.
- ✚ Shen T, Wang XN, Lou HX. Natural stilbenes: An overview. *Nat Prod Rep* 2009;26:916–35. doi:10.1039/b905960a.
- ✚ Simoni D, Roberti M, Invidiata FP, Aiello E, Aiello S, Marchetti P, et al. Stilbene-based anticancer agents: Resveratrol analogues active toward HL60 leukemic cells with a non-specific phase mechanism. *Bioorganic Med Chem Lett* 2006;16:3245–8. doi:10.1016/j.bmcl.2006.03.028.

- ✚ Taleb A, Ahmad KA, Ihsan AU, Qu J, Lin N, Hezam K, et al. Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. *Biomed Pharmacother* 2018;102:689–98. doi:10.1016/j.biopha.2018.03.140.
- ✚ Tsai HY, Ho CT, Chen YK. Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3'-hydroxypterostilbene. *J Food Drug Anal* 2017;25:134–47. doi:10.1016/j.jfda.2016.07.004.
- ✚ Wenzel E, Somoza V. Metabolism and bioavailability of trans-resveratrol. *Mol Nutr Food Res* 2005;49:472–81. doi:10.1002/mnfr.200500010.
- ✚ Whyte L, Huang YY, Torres K, Mehta RG. Molecular mechanisms of resveratrol action in lung cancer cells using dual protein and microarray analyses. *Cancer Res* 2007;67:12007–17. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-2464.
- ✚ Wu JY, Tsai KW, Shee JJ, Li YZ, Chen CH, Chuang JJ, et al. 4'-Chloro-3,5-dihydroxystilbene, a resveratrol derivative, induces lung cancer cell death. *Acta Pharmacol Sin* 2010;31:81–92. doi:10.1038/aps.2009.182.
- ✚ Xia N, Daiber A, Förstermann U, Li H. Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol* 2017;174:1633–46. doi:10.1111/bph.13492.
- ✚ Xue E-X, Lin J-P, Zhang Y, Sheng S-R, Liu H-X, Zhou Y-L, et al. Pterostilbene inhibits inflammation and ROS production in chondrocytes by activating Nrf2 pathway. *Oncotarget* 2017;8:41988–2000. doi:10.18632/oncotarget.16716.
- ✚ Yousef M, Vlachogiannis IA, Tsiani E. Effects of resveratrol against lung cancer: In vitro and in vivo studies. *Nutrients* 2017;9:1–14. doi:10.3390/nu9111231.
- ✚ Zheng YZ, Chen DF, Deng G, Guo R, Fu ZM. The antioxidative activity of piceatannol and its different derivatives: Antioxidative mechanism analysis. *Phytochemistry* 2018;156:184–92. doi:10.1016/j.phytochem.2018.10.004.