

*Il **resveratrolo** è un polifenolo, una molecola con funzioni antiossidanti presente nell'uva e nel vino rosso, bevanda non a caso "osannata" più volte per i suoi effetti positivi sulla salute se bevuta in modiche quantità. La sostanza deve la sua fama proprio agli studi di Sinclair, il quale lo ha scoperto dotato di poteri "allunga-vita" nei topi e in altri animali. **Ma il resveratrolo potrebbe fare di più che "semplicemente" spostare il nostro "calendario", potrebbe infatti aiutare ad invecchiare in salute proteggendo dalle malattie.**

Proprio Sinclair in uno dei suoi tanti studi pubblicato sulla rivista Nature lo scorso anno aveva dimostrato che la molecola protegge dai rischi per la salute legati all'obesità: pur non aiutando a perdere peso, il resveratrolo è risultato capace di contrastare le conseguenze dell'obesità in topolini ipernutriti con una dieta ricca di grassi. Di fatto rende la fisiologia del corpo dei topolini grassi molto simile a quella di topolini di peso normale, insomma il resveratrolo protegge gli animali dalle disastrose conseguenze del sovrappeso.

Il nuovo studio pubblicato da Sinclair insieme con Rafael de Cabo dell'Istituto Federale di Ricerca sull'Invecchiamento (National Institute on Aging) mostra altri poteri protettivi del resveratrolo. Gli scienziati hanno osservato a lungo lo stato di salute di topolini di mezza età (con un'età comparabile ai nostri 40 anni) nutrendoli o con una dieta eccessivamente calorica o con una dieta sana. Ad alcuni dei topolini gli scienziati hanno aggiunto una dose giornaliera di resveratrolo. E' emerso intanto che i topolini ipernutriti che assumono resveratrolo riescono a vivere più a lungo dei 'compagni' ipernutriti cui non è somministrata la molecola. Poi Sinclair ha visto che, indipendentemente da eventuali effetti 'allunga-vita', i topolini che prendevano resveratrolo erano protetti da molte malattie legate all'età: dalla cataratta alle malattie cardiovascolari, inoltre il resveratrolo riduce il colesterolo, protegge la salute delle arterie, rafforza le ossa e preserva equilibrio e coordinazione motoria.

Insomma, anche se tutti questi effetti benefici sono stati riscontrati finora solo su topolini, **il resveratrolo potrebbe davvero divenire la base per un farmaco che ci permetta di invecchiare in salute al riparo dalle malattie che tipicamente insorgono con gli anni, soprattutto se non si osservano stili di vita corretti o si è in sovrappeso.**

RESVERATROLO ...UN'ALTERNATIVA NATURALE ALLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA?

In base a un nuovo studio sembra che il trattamento basato sul resveratrolo potrebbe essere un'alternativa naturale alla terapia ormonale sostitutiva (HRT) in donne in post-menopausa.

Le conclusioni di uno studio pubblicato nel Journal of Nutritional Biochemistry indicano che il resveratrolo è il candidato più probabile tra i fitoestrogeni ad offrire una HRT più sicura grazie alle sue peculiari proprietà estrogeniche e antiossidanti.

I Fitoestrogeni sono sostanze vegetali naturali che esercitano un'attività debolmente estrogenica nei mammiferi; alcuni esempi sono la daidzeina, genisteina e gliciteina della soia, il cumestrolone nei fagioli e nei germogli di erba medica e il resveratrolo delle bucce d'uva e del vino rosso.

L'obiettivo di questo studio quindi è stato di valutare gli effetti estrogeno-simile dei singoli fitoestrogeni alimentari, analizzando i loro effetti sulla crescita cellulare incontrollata, sul ciclo cellulare e sull'apoptosi (morte cellulare programmata).

Risultati

Benchè sia la genisteina, il resveratrolo che la gliciteina aumentino l'apoptosi e riducano il rapporto Bcl-2/Bax, il resveratrolo riduce questo rapporto più degli altri composti, contrastando in tal senso la crescita cellulare incontrollata. Poichè il resveratrolo stimola la trascrizione del recettore per gli estrogeni endogeno e gli effetti proapoptotici, questo fitoestrogeno è il candidato più promettente per la terapia ormonale sostitutiva. Gli Autori sottolineano che sono necessarie nuove ricerche per comprendere il meccanismo col quale il resveratrolo sia in grado di sopprimere la crescita cellulare.

FONTE: *T Sakamoto, H Horiguchi, E Oguma, F Kayama "Effects of diverse dietary phytoestrogens on cell growth, cell cycle and apoptosis in estrogen-receptor-positive breast cancer cells" Journal of Nutritional Biochemistry*

RESVERATROLO, PATRIMONIO GENETICO, LONGEVITA' E QUALITA' DELLA VITA



Negli ultimi decenni sono state fatte tre importanti scoperte sui fattori che regolano la durata della nostra vita:

- 1) la restrizione calorica ha un effetto antinvecchiamento sull'uomo e sugli animali: gli animali obesi tendono a vivere meno mentre quelli mantenuti a dieta ipocalorica tendono a vivere più di quanto dovrebbero;
- 2) il nostro metabolismo oltre a produrre energia produce delle "scorie" sotto forma di radicali liberi che finiscono con il danneggiare la cellula e le sue strutture;
- 3) nell'ultimo decennio gli scienziati hanno individuato una serie di geni le cui mutazioni possono prolungare la vita.



In particolare recentemente Leonard Guarente al MIT di Boston ha individuato un **gruppo di geni denominati "SIR"**, attivati da un regime di restrizione calorica, **che provocano un prolungamento della vita**. Nel 2003 David Sinclair uno scienziato dell'Harvard University ha scoperto che **tali geni possono essere attivati anche dal resveratrolo**, una molecole normalmente contenuta nel vino rosso e negli acini d'uva. La scoperta di questo nuovo meccanismo d'azione ha aumentato in maniera rilevante l'importanza del resveratrolo (e di conseguenza di altri polifenoli) fino ad oggi considerati dei semplici antiossidanti come molte altre molecole naturali.

Nel 1933, Mc Cay e collaboratori, scoprirono come la restrizione calorica ha l'effetto di prolungare la vita degli animali da esperimento. Solo nel 2003 però Leonard Guarente e Jana Koubova (2003) prima e David Sinclair (2005) dopo fecero chiarezza sul meccanismo fisiologico alla base di un tale effetto.

La restrizione calorica attiverrebbe un gruppo di geni denominati SIR, che regolerebbero la durata della vita in diverse specie di animali. **I geni SIR, presenti in molte specie viventi, regolerebbero la produzione di particolari enzimi denominati SIRT 1 e SIRT 2.**

E' dimostrato che i geni SIRT 2 una volta attivati ritardano l'apoptosi e favoriscono i meccanismi di riparazione cellulare nei lieviti mentre gli enzimi SIRT 1, presenti nei mammiferi, inibiscono l'aterosclerosi, l'insorgere di neoplasie e la neurodegenerazione e ritardano l'apoptosi e quindi la morte cellulare. La restrizione calorica, cioè la scarsità di cibo, provocherebbe una aumentata espressione degli enzimi SIRT 1, che influenzano direttamente l'immagazzinamento dei grassi e il metabolismo dei glucidi. L'attivazione degli enzimi SIRT 1 implica un aumento della biogenesi dei mitocondri cui corrisponde un aumento del metabolismo energetico.

La presenza di questi geni nel nostro corredo genetico solleva un problema molto chiaro: **quale è la loro funzione?**

Da questa premessa nasce la cosiddetta ipotesi dell' "ormesi". La restrizione calorica, condizione sperimentata più volte nella storia dell'umanità in epoca di carestie, soprattutto prima dell'avvento dell'agricoltura, è una condizione stressante che provoca una risposta di sopravvivenza per superare le avversità: il metabolismo viene alterato e le difese dell'organismo vengono aumentate. Il comportamento sessuale viene ridotto in quanto in epoca di carestia la sopravvivenza dei nuovi nati è più precaria mentre grazie all'attivazione degli enzimi SIRT 1 viene prolungata la vita dell'individuo.

Grazie alla stimolazione degli enzimi SIRT 1 il nostro organismo diventa più resistente alla restrizione di nitrogeno e di amminoacidi, di glucosio, allo stress osmotico e allo stress da caldo (Sinclair 2005). A livello cellulare viene migliorata la stabilità del DNA, aumentano i meccanismi di riparazione e difesa, il coordinamento della risposta allo stress, l'aumento di produzione di energia e in generale il prolungamento della sopravvivenza delle cellule.

In epoca di carestia però anche gli organismi vegetali subiscono uno stress dovuto al maggior attacco di insetti e altri animali per difendersi dai quali generalmente producono maggiori metabolici secondari (come il resveratrolo ad esempio).

L'attività SIRT 1 è aumentata nelle cellule grasse dopo una limitazione di cibo provocando la mobilitazione delle riserve di grasso dalle cellule al flusso sanguigno per la loro conversione in energia negli altri tessuti. Se ad un animale viene somministrato un attivatore degli enzimi SIRT egli non aumenterà di peso dopo una dieta ad alto contenuto in grassi. Tra oltre 20.000 sostanze testate come attivatore degli enzimi SIRT il resveratrolo e 18 altri polifenoli dell'uva sono risultati i più attivi.

Queste sostanze sono risultate:

- Le prime sostanze in grado di estendere la lunghezza della vita in diverse specie;
- In grado di proteggere le cellule dell'organismo dallo stress ossidativo e dalle radiazioni gamma;
- Capaci di sopprimere i fattori infiammatori NF- κ B, COX-1 e -2, PI3 chinasi;
- Esercitare un'azione neuroprotettiva contro i ROS;
- Aumentare il metabolismo del glucosio e l'utilizzazione dell'insulina.

RESVERATROLO

Il resveratrolo è una piccola molecola presente nel vino rosso e ottenuta da una varietà di piante sotto stress.

La **somministrazione di 100mg e 400mg di resveratrolo al giorno è chiaramente in grado di allungare la vita** dei ratti da esperimento se paragonata a un gruppo controllo che assumeva solo placebo. Mentre i ratti alimentati con questa sostanza presentavano un allungamento della vita del 59%, una attività fisica alla 90 settimana quattro volte maggiore ed un cervello più giovane con una memoria più grande (Valenzano et al 2006)

Il resveratrolo riduce il peso ed il grasso nei modelli animali (ratti) con obesità indotta da una dieta ricca in grassi saturi: se paragoniamo il fegato di ratti alimentati con una dieta a basso contenuto di grassi per 18 mesi con quello di ratti alimentati con una tipica dieta occidentale e quella di ratti che assumono la dieta occidentale + resveratrolo possiamo osservare come il fegato di quest'ultimi sia paragonabile a quello dei ratti che seguivano una dieta povera in grassi nonostante assumessero grassi in abbondanza nella loro dieta (Sinclair 2005).

Non solo ma anche la muscolatura dei ratti alimentati con resveratrolo è diversa da quella dei ratti che assumono solo sostanza placebo: maggior consumo di energia, aumentata resistenza e un metabolismo prevalentemente ossidativo sotto sforzo rispetto a quello glicolitico dei ratti senza resveratrolo.

Infine la memoria dei ratti che assumono resveratrolo risulta decisamente migliore di quella dei ratti che non l'assumono.

Vanno infine citate le importanti proprietà antinfiammatorie del resveratrolo dimostrate in modelli di osteoartrite (Eelmali et coll. 2005) e di colite (Ramon Marti et al 2006) nei ratti. L'importanza del resveratrolo sembra risiedere nel fatto che agisce a differenza degli antinfiammatori non steroidei (NSAID) su molteplici target del processo infiammatorio.

I NSAID agiscono infatti sul sistema delle COX mentre il resveratrolo oltre ad agire sul sistema COX, esercita un importante effetto farmacologico sul sistema NF- κ B.

POLIFENOLI DELL'UVA (VITIS VINIFERA)



Migliaia di polifenoli naturali (oltre 100.000) si trovano nelle piante: essi sono probabilmente i più abbondanti antiossidanti nella nostra dieta, le sostanze che ci proteggono dallo stress ossidativo. I polifenoli possono prevenire tutte le malattie associate con lo stress ossidativo, come le malattie cardiovascolari, il cancro e le malattie infiammatorie.

Il più abbondante tipo di polifenoli presenti nella dieta sono i flavonoidi: flavoni, flavonoli, isoflavonoli, antocianine, flavoni, porantocianidine e flavanoni.

Le fitoalexine, come il resveratrolo contenuto nell'uva, sono molecole polifenoliche che proteggono l'ambiente da vari stress ambientali: se l'uva è sotto stress (attacchi da funghi, altri microbi, secchezza, eccessivi raggi UV, etc) produce una più alta concentrazione di fitoalexine nella buccia degli acini, I ricercatori hanno identificato nella buccia degli acini dell'uva i geni specifici responsabili per la biosintesi delle fitoalexine.

Nel 1991 esplose il caso del "Paradosso Francese": una ricerca epidemiologica evidenziò come i francesi che consumano circa il 40% in più di grassi di origine animale al giorno, quattro volte la quantità di burro, il 60% in più di formaggi e 3 volte più di carne di maiale degli americani, hanno un tasso di mortalità dovuto ad attacchi di cuore e a patologie delle arterie che è solo la metà di quella degli americani.

La spiegazione venne trovata in un maggior consumo di vino rosso, ricco di polifenoli e antiossidanti (oltre ovviamente all'alcool che comunque ha un effetto vasodilatatore).

Successivamente le stesse proprietà vennero evidenziate anche nel succo di uva rossa (privo di alcool) e imputate quindi essenzialmente ai polifenoli e al resveratrolo in particolare.

In realtà il resveratrolo da solo non può essere responsabile di tutte le proprietà dell'uva rossa:

- in quanto è presente in piccolissime quantità;
- una volta assorbito va incontro rapidamente a processi di sulfonazione e di glicosilazione;
- studi metabolici hanno evidenziato come i livelli di resveratrolo dopo assunzione allo stato puro sia a livello plasmatico molto bassi;
- esiste però un aumentato assorbimento e un effetto sinergico quando il resveratrolo viene assunto con altri polifenoli del vino rosso.

I benefici del vino rosso sono quindi imputabili non al solo resveratrolo ma a un effetto sinergico di questo con gli altri polifenoli. E' infatti dimostrato che:

- i polifenoli del vino rosso sono reperibili a livello plasmatici dopo consumo di soli 100ml di vino rosso;
- la loro concentrazione nel plasma dopo consumo di 200ml è compresa tra 1-10 mg/ml;
- una loro miscela ha un effetto inibitorio sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce riducendo in questa maniera il rischio cardiovascolare (Toba et al 2000);
- i polifenoli dell'uva hanno un effetto antiossidante inibendo l'ossidazione del colesterolo LDL.

Tra tutte le qualità di vino quella che sembra produrre la maggior quantità di polifenoli è una varietà di Pinot Nero che proviene dall'Australia dove lo stress dovuto all'attacco di infezioni fungine e radiazioni UV determina un'alta concentrazione di queste sostanze. L'azione degli estratti di questa uva australiana è in grado di prolungare la vita dei lieviti in maniera analoga a quanto esercitato dal resveratrolo.

RESVERATROLO E POLIFENOLI, UNA SINERGIA INDISPENSABILE



Come abbiamo detto il resveratrolo è presente in quantità abbastanza basse nella buccia dell'uva nera. Per ottenere una quantità farmacologicamente significativa esso va estratto da una pianta cinese: il *Polygonum cuspidatum* (Hu Zhang) attraverso un processo tecnologicamente sofisticato.

L'importanza dell'associazione tra il resveratrolo da *Polygonum cuspidatum* e l'estratto di uva deriva dal fatto che negli estratti di uva spesso il resveratrolo non arriva a dosaggi farmacologicamente significativi, ma l'utilizzo del solo resveratrolo non garantisce che questo possa arrivare nella giusta concentrazione nel sangue. Ogni volta che apriamo una bottiglia di vino infatti il resveratrolo va incontro a un rapido processo di ossidazione (Prokop et al 2006).

Il resveratrolo esiste infatti in due forme, **cis- e trans-**. **La forma trans- è quella biologicamente più attiva.** La conversione da trans- a cis- avviene con l'esposizione alla luce e all'ossigeno (Canto set al 2000). **Il resveratrolo trans- è ben assorbito a livello intestinale. La dose minima per cui il suo dosaggio sia apprezzabile a livello ematico è di 100 mg.**

La biodisponibilità è comunque bassa dovuta al rapido metabolismo e conversione nei metaboliti trans-resveratrol-3-o-glucuronide e trans-resveratrol-3-solfato. Gli studi fino ad oggi realizzati hanno utilizzato dosi molte alte di resveratrolo, molto più alte di quella degli estratti di uva (Bauret al 2006; Lagouge et al 2006).

Sulla base di questi studi e poiché è dimostrato che la quercitina come altri polifenoli dell'uva inibiscono i processi metabolici di glucoronizzazione e di sulfazione il resveratrolo in ResAge è stato associato a un estratto di vino australiano ricco in polifenoli. In questa maniera la biodisponibilità del resveratrolo risulta aumentata fino ad ottenere una concentrazione ematica farmacologicamente significativa.



Studio Clinico (Dott. Antonio Bianchi)

Lo studio clinico eseguito su ResAge è stato realizzato su 90 soggetti adulti sedentari divisi in due gruppi: un gruppo ha ricevuto ogni giorno per 90 giorni una capsula di ResAge corrispondente a 100 mg di resveratrolo.

L'altro gruppo ha ricevuto una sostanza placebo. I soggetti avevano 30-65 anni di età e sono stati sottoposti a test da sforzo con cicloergometro e a test computerizzato sulla memoria all'inizio e alla fine dello studio.

Il test con cicloergometro consisteva in un test effettuato partendo da una resistenza iniziale di 50W che veniva incrementata di 25W ogni 3 minuti fino a quando il soggetto richiedeva di fermarsi. Il test sulla memoria è un noto test elaborato dall'università di Pittsburg, USA, denominato IMPACT®.

I risultati evidenziati dallo studio dimostravano che a parità di sforzo fisico i soggetti che assumevano ResAge manifestavano una minor tachicardia, segno di un minor sforzo fisico mentre il test sulla memoria evidenziava un miglioramento molto marcato dei processi mnemonici. Questo dato è particolarmente importante considerando la potenziale azione preventiva del resveratrolo sull'Alzheimer (Anekonda 2006).

Bibliografia

- Anekonda TS (2006). Resveratrol- a boon for treating Alzheimer's disease? *Strain Res Rev.*, 52(2), 316-326.
- Baur IA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kaira A, Parbhu VV and Ailard G. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet *Nature* 444, 337-342.
- Cantos E, Garda Viguera C, De Pascua Teresa S, Tomas Barberan FA (2000). Effect of postharvest ultraviolet irradiation on resveratrol and other phenolics of cv. Napoleon table grapes. *J Agric. Food Chem*, 48(10), 4606-4612, 158-162
- Elniali N, Esenkaya I, Harma A, Ertena K, Turkoz Y and Mizrak B. (2005). Effect of resveratrol in experimental osteoarthritis in rabbits. *Inflamm Res.*, 54
- Koubova I and Guarente L (2003). How does calorie restriction work?. *Perspectives Genes and Development*, vol 17, pp 3131-321-Meziane I-I, Lerin C, daussir Messadeq N, Milne J, Lambert P and Elliott P. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha. *Celi* 127(6),1109-1122
- Lagouge A, Argmann C, Gerhardt
- McCay C (1935). The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr.*, 10, 63-79
- Prokop J, Abram P, Seligson AL and Sovak AL (2006). Resveratrol and its glycosylated forms are stable polyphenols. *Journal of Medicinal Food*, 9(1), 11-14
- Ramon martin A, Viilegas I, Sanchez-Hildago M and Aiarcon de la Lastra C (2006). The effects of resveratrol and a phytoalexin derived from red wine, on chronic inflammation model induced in an experimentally induced colitis model. *Br. Journal Of Pharmacology*, 147,873-885
- Sinclair D (2005). Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. *Mechanism of Ageing and development*, 126 (e), 987-1002
- Toba T, Injima K, Yoshizumi A, Hashimoto A, Kim S, Eto A, Muraoka M, Liang YQ, Sudoh N, Hosoda T, Nakahara X and Ouchi Y (2000). Red Wine Polyphenols Inhibit Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells and Downregulate Expression of Cyclin A Gene. *Circulation*, 101, 805-811
- Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, Cattaneo A, Domenici Le Cellierino A, Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of Age-related markers in a short-lived vertebrate. *Current Biology*, 16, 296-300

<http://www.erboristeriarcobaleno.com/antiage.htm>